

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-183769

(43)Date of publication of application : 15.07.1997

(51)Int.Cl.

C07D249/12  
 A01N 43/653  
 A01N 43/76  
 A01N 43/78  
 A61K 31/415  
 A61K 31/42  
 A61K 31/425  
 C07D403/10  
 C07D403/10  
 C07D403/14  
 C07D403/14  
 C07D413/10  
 C07D413/14  
 C07D417/10  
 C07D417/14

(21)Application number : 08-029096

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.02.1996

(72)Inventor : ITO KATSUMI  
 OKONOGI KENJI  
 TASAKA AKIHIRO

(30)Priority

Priority number : 07 29579  
 07285318

Priority date : 17.02.1995  
 01.11.1995

Priority country : JP

JP

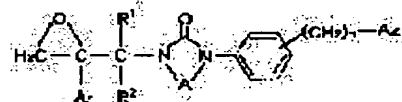
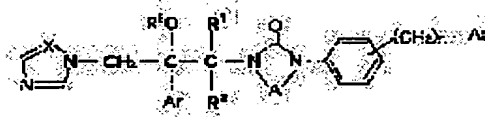
## (54) AZOLE COMPOUND AND ITS USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new azole compound useful as an agricultural antifungal agent, having antifungal activity, useful for preventing and treating a mammalian fungus infection.

SOLUTION: This compound is shown by formula I (Ar is phenyl which may be replaced; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each H, a lower alkyl or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are bonded to form a lower alkylene; R<sub>3</sub> is H or an acyl; X is N or methylene; Y and Z are each N or methylene which may be replaced with a lower alkyl; (n) is 0-2; Az is azolyl which may be replaced) such as 1-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-2-imidazolidinone.

The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in a solvent (e.g. DMF) preferably in the presence of a base (e.g. sodium hydride) at 0-150° C and optionally acylating the reaction product.



---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 16.06.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3056412

[Date of registration] 14.04.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(11)特許出願公開番号

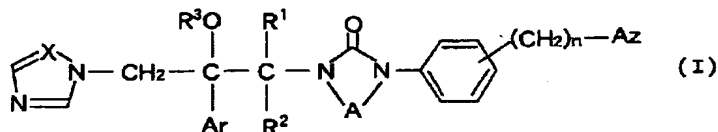
(43)公開日 平成9年(1997)7月15日

| (51)IntCl. <sup>8</sup>              | 識別記号  | 序内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|--------------------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| C 0 7 D 249/12                       | 5 0 4 |        | C 0 7 D 249/12 | 5 0 4  |
| A 0 1 N 43/653                       |       |        | A 0 1 N 43/653 | Q      |
| 43/76                                |       |        | 43/76          |        |
| 43/78                                |       |        | 43/78          | B      |
| A 6 1 K 31/415                       | A D Z |        | A 6 1 K 31/415 | A D Z  |
| 審査請求 未請求 請求項の数22 Q L (全 47 頁) 最終頁に続く |       |        |                |        |

審査請求 未請求 請求項の数22 OL (全 47 頁) 最終頁に続く

|             |                 |         |  |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号    | 特願平8-29096      | (71)出願人 | 000002934<br>武田薬品工業株式会社<br>大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (22)出願日     | 平成8年(1996)2月16日 | (72)発明者 | 伊藤 克己<br>大阪府豊能郡豊能町光風台6丁目18番地の12                |
| (31)優先権主張番号 | 特願平7-29579      | (72)発明者 | 小此木 研二<br>大阪府三島郡島本町若山台1丁目5番20-101号             |
| (32)優先日     | 平7(1995)2月17日   | (72)発明者 | 田坂 昭弘<br>大阪府吹田市山田東2丁目9番20-102号                 |
| (33)優先権主張国  | 日本(JP)          | (74)代理人 | 弁理士 野河 信太郎                                     |
| (31)優先権主張番号 | 特願平7-285318     |         |  |
| (32)優先日     | 平7(1995)11月1日   |         |  |
| (33)優先権主張国  | 日本(JP)          |         |  |

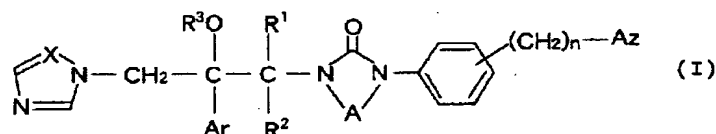
【化1】



【効果】 本発明の化合物またはその塩は、哺乳動物の真菌感染症の予防及び治療に有用で、また農業用抗真菌剤としても有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)



〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはアシル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、AはY=Z(YおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す)または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 Arは、ハロゲン原子、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基およびハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基からなる群から選択された1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさってC<sub>2-4</sub>アルキレン基を、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-7</sub>アルカノイル基、C<sub>7-15</sub>アリールカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>7-15</sub>アリールオキシカルボニル基またはC<sub>8-20</sub>アラルキルカルボニル基を、AはY=Z(YおよびZは同一または異なって、窒素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す)またはC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、Azはオキシ基、水酸基、カルボキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-10</sub>アルカノイルアミノ基、モノ-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、チオキソ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-10</sub>アルカノイル基、フェニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルフェニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシフェニル基、ハロゲン化フェニル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルフェニル基およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシフェニル基からなる群から選択された1または2個の置換基で置換されていてもよいアゾリル基を示す請求項1記載の化合物。

## 【化1】

【請求項3】 Azのアゾリル基が1から4個の窒素原子を環構成原子として含有し、さらに環構成原子として硫黄または酸素原子を含有していてもよい5員芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方が水素原子で、他方がC<sub>1-4</sub>アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Arが結合する炭素原子が(R)-配位であり、R<sup>2</sup>が結合する炭素原子が(R)-配位である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 R<sup>3</sup>が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 Xが窒素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 Arがハロゲン原子で置換されたフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 Arが1または2個のフッ素原子で置換されたフェニル基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 Arが2-フルオロフェニル基または2,4-ジフルオロフェニル基である請求項9記載の化合物。

【請求項11】 Aが-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である請求項1記載の化合物。

【請求項12】 Aが-N=CH-、-CH=N-または-CH=CH-である請求項1記載の化合物。

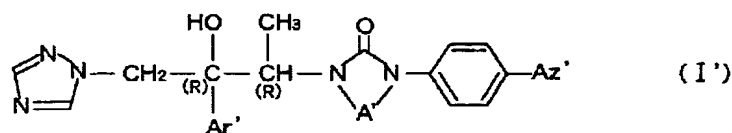
【請求項13】 nが0である請求項1記載の化合物。

【請求項14】 Azで示されるアゾリル基が、オキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルオキシフェニル基からなる群から選択された1または2個の置換基で置換されていてもよいジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリルまたはオキサゾリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項15】 Azで示されるアゾリル基が、トリアゾリル基またはテトラゾリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項16】 式(I')

## 【化2】



〔式中Ar'はモノフルオロフェニルまたはジフルオロフェニル基であり、A'は-N=CH-、-CH=CH-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、Az'はオキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシフェニル基からなる群から選択された1または2個の置換基で置換されていてもよいジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリルまたはオキサゾリル基である〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項17】 A'が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、かつAz'がトリアゾリルまたはテトラゾリルである請求項16記載の化合物。

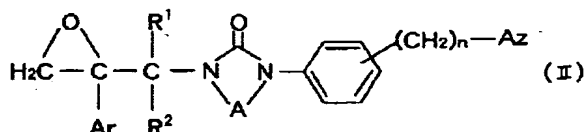
【請求項18】 1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-2-イミダゾリジノンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項19】 1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-2-イミダゾリジノンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

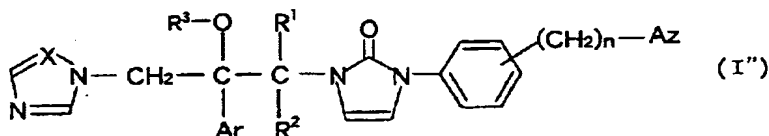
【請求項20】 1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル〕-2-イミダゾリジノンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項21】 (1)式(II)

【化3】



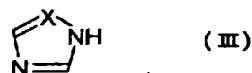
〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R



〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはアシル基を、Xは窒素原子またはメチン基を示すnは0~2の整数をAzは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩を還元し、必要に応じてアシル化

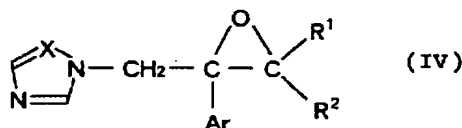
<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、AはY=Z (YおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す) または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式(III)

【化4】



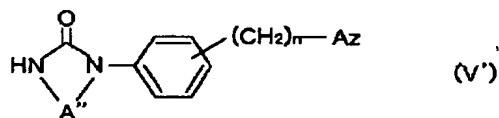
〔式中、Xは窒素原子またはメチン基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、必要に応じてアシル化するか、または、(2)式(IV)

【化5】



〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、Xは窒素原子またはメチン基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式(V')

【化6】



〔式中、A''は-N=CH-、-CH=N-または-C(H)=CH-を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、必要に応じてアシル化するか、(3)式(I'')

【化7】

することを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項22】 請求項1記載の化合物を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は真菌症治療剤として有用なアゾール化合物、その製法および用途に関する。

## 【0002】

【従来の技術】これまで抗真菌作用を有する種々のアゾール化合物が報告されている（例えばEP0122056A1、EP0332387A1、EP0122693A1およびEP0567982A等参照）。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、これらのアゾール化合物は、抗真菌作用、抗真菌スペクトル、副作用および薬物の体内動態等の面から医薬品として十分満足

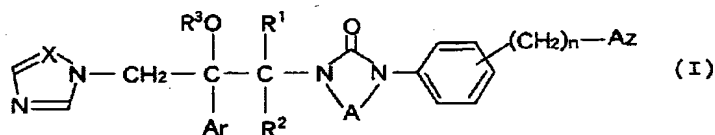
できるものではない。真菌症治療剤として、より安全性が高く、体内吸収性がよく、より強い抗真菌活性を有する化合物が要望されている。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1)一般式(I)

## 【0005】

## 【化8】

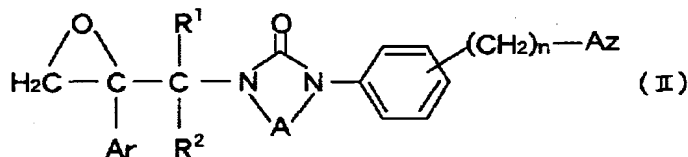


【0006】〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはアシル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、AはY=Z（YおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す）

または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩、(2) (i) 式 (II)

## 【0007】

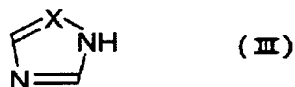
## 【化9】



【0008】〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、AはY=Z（YおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す）または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式 (III)

## 【0009】

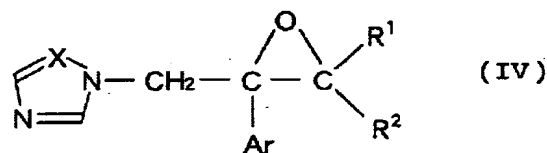
## 【化10】



【0010】〔式中、Xは窒素原子またはメチン基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、必要に応じてアシル化するか、または、(ii) 式 (IV)

## 【0011】

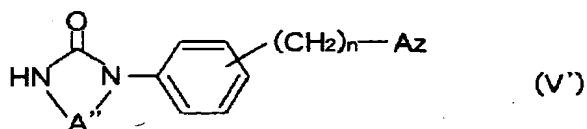
## 【化11】



【0012】〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、Xは窒素原子またはメチン基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式 (V')

## 【0013】

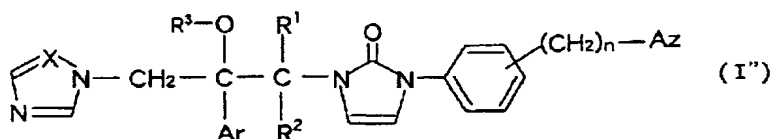
## 【化12】



【0014】〔式中、A''は-N=CH-、-CH=N-または-CH=CH-を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、必要に応じてアシル化するか、(iii) 式 (I')

【0015】

【化13】



【0016】〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって低級アルキレン基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはアシル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、nは0～2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩を還元し、必要に応じてアシル化する上記式(I)の化合物またはその塩の製造法、及び(3)上記式(I)で表されるアゾール化合物またはその塩を含有する抗真菌剤または医薬組成物等を提供するものである。

【0017】一般式(I)に関し、Arで表される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基の好ましい例としては、ハロゲン(例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル基、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニル基等が挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン(例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)であり、特に好ましくはフッ素である。置換基の数は1ないし3個が好ましく、さらに好ましくは1ないし2個である。

【0018】Arの好ましい例としては、ハロゲノフェニル基、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルフェニル基、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシフェニル基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニルフェニル基、ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニルフェニル基等が挙げられる。該ハロゲノフェニル基としては、例えば2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、4-ブromoフェニル等が挙げられる。

【0019】該ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルフェニル基としては、例えば4-トリフルオロメチルフェニル等が挙げられる。該ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシフェニル基としては、例えば4-トリフルオロエトキシフェニル、4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル等が挙げられる。

【0020】該低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニルフェニル基としては、例えば4-メタンスルホニルフェニル等が挙げられる。該ハロゲン化低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニルフェニル基としては、例えば4-(2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル)フェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロパンスルホニル)フェニル、4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパンスルホニル)フェニル等が挙げられる。

【0021】具体的に、Arとしては、とりわけ1ないし2個のハロゲンで置換されたフェニル基、例えば2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブromoフェニル等が好ましく、このうち特に4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル等の1または2個のフッ素原子で置換されたフェニル等が好ましく、さらに好ましくは2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル等である。

【0022】一般式(I)に関し、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で表される低級アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルの直鎖もしくは分枝状の炭素数1～4のアルキル基が挙げられ、なかでもメチル等が好ましい。R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、共に水素原子、水素原子とメチルおよびメチルとメチルとの組み合わせ等が好ましい。

【0023】また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが相合わさって示される低級アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、ブチレン等の直鎖状低級(C<sub>2-4</sub>)アルキレン基が挙げられ、なかでもエチレン等が好ましい。R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>としては、特に、一方が水素原子、他方がメチル等のC<sub>1-4</sub>アルキル基であることが好ましい。

【0024】一般式(I)に関し、R<sup>3</sup>で表されるアシル基の好ましい例としては、有機カルボン酸から誘導されるアシル基が挙げられ、例えばアルカノイル基、好ましくは炭素数1～7のアルカノイル基(例：ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等)、特に好ましくは炭素数1～3のアルカノイル基；アリアルカルボニル基、好ましくは炭素数7～15のアリアルカルボニル基(例：ベンゾイル、ナフタレンカルボニル等)特に好ましくは炭素数7～11のアリアルカルボニル基；

アルコキシカルボニル基、好ましくは炭素数2～7のアルコキシカルボニル基(例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、特に好ましくは炭素数2～4のアルコキシカルボニル基;アリールオキシカルボニル基、好ましくは炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基

(例:フェノキシカルボニル等)、特に好ましくは炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基;アラルキルカルボニル基、好ましくは炭素数8～20のアラルキルカルボニル基(例:ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニル、ナフチルエチルカルボニル等)、特に好ましくは炭素数8～14のアラルキルカルボニル基等が挙げられる。

【0025】上記アシル基は、生体内で加水分解されるものが好ましい。その具体例としては、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル等が挙げられる。 $R^3$ としては水素原子であることが好ましい。一般式(I)に関し、Xで表される窒素原子またはメチン基としては窒素原子が好ましい。一般式(I)に関し、Aが $Y=Z$ である時、YまたはZで表される「低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基」における低級アルキル基の例としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)が挙げられ、それらのなかでメチルが好ましい。

【0026】YまたはZで表される低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基の好ましい例としては、メチン、エチリジン( $-C(CH_3)=$ )、プロピリジン( $-C(CH_3CH_2)=$ )、ブチリジン( $-C(CH_2CH_3CH_2)=$ )等が挙げられ、とりわけメチン、エチリジン等が好ましく、特にメチン等が好ましい。YおよびZとしては、一方が窒素原子であり、他方がメチンで

あること;YおよびZの両者ともにメチンであること;YおよびZの両者ともに窒素原子であること;YおよびZの一方が窒素原子であり、他方がエチリジンであること等が好ましく、特にYおよびZの一方が窒素原子であり、他方がメチンであること;またはYおよびZの両者ともにメチンであること等が特に好ましい。

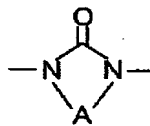
【0027】一般式(I)に関し、Aが「低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基」である場合、低級アルキル基の例としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)が挙げられ、それらのなかでメチルおよびエチル等が好ましく、メチル等がより好ましい。

【0028】Aで表される低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基の好ましい例としては、エチレン、1-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、1,2-ジエチルエチレン等が挙げられ、とりわけエチレン等が好ましい。具体的に、Aとしては、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=C(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)=N-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 等が好ましく、とりわけ $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 等が好ましい。

【0029】一般式(I)に関し、

【0030】

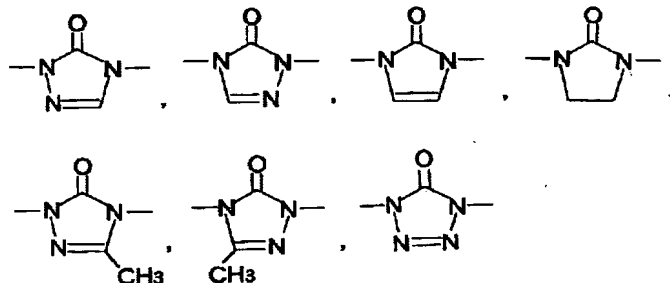
【化14】



【0031】で表される基としては、

【0032】

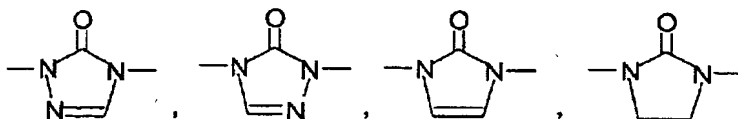
【化15】



【0033】等が好ましく、とりわけ

【0034】

【化16】

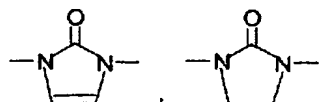




【0035】等が好ましく、さらに

【0036】

【化17】



【0037】等が好ましい。nで表される0～2の整数としては0または1が好ましく、とりわけ0が好ましい。

【0038】一般式(I)に関し、Azで表される「置換されていてもよいアゾリル基」におけるアゾリル基の例としては、1～4個の窒素原子を環構成原子として含有し、さらに硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として含有していてもよい5員環芳香族複素環基が挙げられ、その具体例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル等が挙げられる。

【0039】該アゾリル基としては、とりわけピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルおよびテトラゾリル等が好ましく、さらに好ましくは、1H-ピラゾール-1-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、1H-テトラゾール-1-イルおよび2H-テトラゾール-2-イル等であり、特に好ましくは1H-ピラゾール-1-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-1-イル、2H-テトラゾール-2-イル等である。

【0040】上記したAzで表される「置換基を有していてもよいアゾリル基」における置換基の例としては、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基(例：カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の炭素数1～6のアルコキシカルボニル等)、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基(例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の炭素数1～10のアルカノイルアミノ等)、炭素数1～10のアルキル基でモノもしくはジ置換されたアミノ基(例：メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)、炭素数1～6のアルキル基(例：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペン

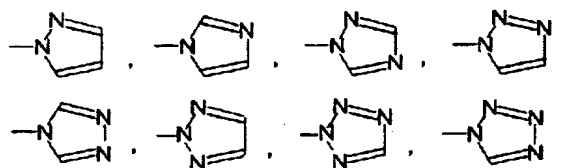
チル、ヘキシル等)、炭素数1～6のアルコキシ基

(例：メトキシ、エトキシ、ブトキシ等)、ハロゲン原子(例：フッ素、塩素、臭素等)、ハロゲン-炭素数1～6のアルキル基(例：トリフルオロメチル、ジクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル等)、ハロゲン-炭素数1～6のアルコキシ基(例：トリフルオロメトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロボキシ、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロペントキシ、2-フルオロエトキシ等)、オキソ基、チオキソ基、メルカプト基、炭素数1～6のアルキルチオ基(例：メチルチオ、エチルチオ、ブチルチオ等)、炭素数1～6のアルキルスルホニル基(例：メタンスルホニル、エタンスルホニル、ブタンスルホニル等)、炭素数1～10のアルカノイル基(例：アセチル、ホルミル、プロピオニル、ブチリル等)、フェニル基、炭素数1～6のアルキル基で置換されたフェニル基(例：p-トリル、メシチル、p-クメニル等)、炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたフェニル基(例：4-メトキシフェニル、4-イソプロボキシフェニル等)、ハロゲン原子で置換されたフェニル基(例：4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル等)、炭素数1～6のハロアルキル基で置換されたフェニル基(例：4-トリフルオロメチルフェニル等)、炭素数1～6のハロアルコキシ基で置換されたフェニル基〔例：4-トリフルオロメトキシフェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル等〕等が挙げられる。これらの置換基は、アゾリル基の環構成炭素原子および/または環構成窒素原子上に置換していてもよく、その数は1または2個が好ましい。

【0041】具体的に、Azとしては、

【0042】

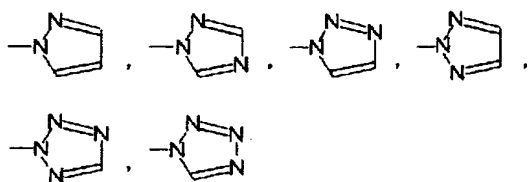
【化18】



【0043】などのジアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルなどが好ましく、とりわけ

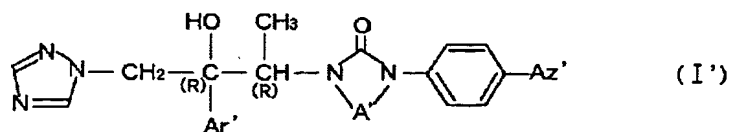
【0044】

【化19】



【0045】などが好ましい。化合物(I)の好ましい例としては、たとえば式(I')

【化20】



〔式中Ar'はモノフルオロフェニル(例:2-フルオロフェニル等)またはジフルオロフェニル基(例:2,4-ジフルオロフェニル等)であり、A'は-N=CH-, -CH=CH-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、Az'はオキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例:メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等)、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基(例:トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,3-トリフルオロプロピル等)およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシフェニル基(例:4-トリフルオロメトキシフェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル等)からなる群から選択された1または2個の置換基で置換されているよいジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリルまたはオキサゾリル基である〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。とりわけA'としては-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-が好ましく、Az'としてはトリアゾリルまたはテトラゾリルが好ましい。化合物(I)、(I')は塩としても用いられ、このよ

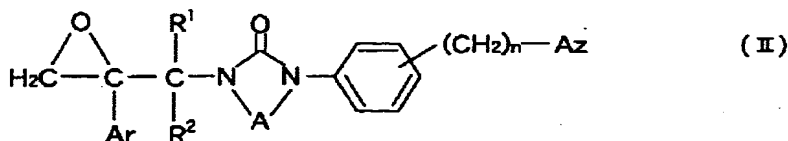
うな塩としては、薬理的に許容される塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、例えば酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また化合物(I)中に置換基としてカルボキシル基を有する場合、アルカリ金属(ナトリウム、カリウムなど)塩になっていてもよい。

【0046】一般式(I)で表される化合物またはその塩(以下、本発明化合物と略する)は、分子内に不斉炭素原子を1個以上有しているので2個以上の立体異性体が存在するが、その立体異性体ならびにそれらの混合物のいずれも本発明に包含されるものである。とりわけR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>がメチル基である時、Arで表される置換基であってもよいフェニル基の結合した炭素およびR<sup>2</sup>の結合した炭素のいずれもが(R)配置である光学活性体等が好ましい。

【0047】本発明化合物は、例えば一般式(II)

【0048】

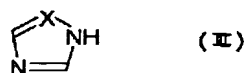
【化21】



【0049】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩と、一般式(III)

【0050】

【化22】



【0051】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩とを反応させることによって製造することができる。この反応により、本発明化合物においてR<sup>3</sup>が水素原子である化合物が得られる。本反応は、通常反応を阻害しない溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えば水、ケトン類(例:アセトン等)、スルホキシド類(例:ジメチルスルホキシド等)、エーテル類(例:ジエチルエーテル、テトラ

ヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例:アセトニトリル等)、芳香族炭化水素類(例:ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例:ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、エステル類(例:酢酸エチル等)、アミド類(例:ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等)、ウレイン類(例:1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)等が用いられる。これらは一種のみで用いても、二種以上適当な割合で混合して用いてもよい。

【0052】本反応は、例えば水酸化アルカリ金属(例:水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(例:水素化カリウム、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例:炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カ

リウム、炭酸ナトリウム等)、有機酸塩(例:酢酸ナトリウム等)、アルカリ金属アルコラート(例:ナトリウムメチラート、カリウムtert-ブチラート、ナトリウムtert-ブチラート等)、フッ化テトラブチルアンモニウム、ビス(トリノルマルブチルスタニル)オキシド等の塩基を存在させることが好ましい。

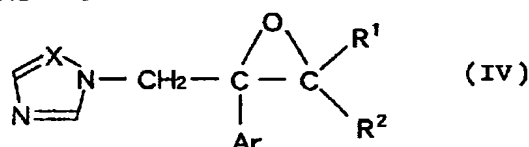
【0053】また化合物(III)の代りに、その金属(例:ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属)塩を用いて上記溶媒中で反応を行うことによって所望の化合物を製造することができる。塩基の使用量は、通常化合物(III)またはその塩に対し、約0.01ないし100当量、好ましくは約0.1ないし50当量である。

【0054】化合物(III)またはその塩は、化合物(I)またはその塩に対して約1ないし100当量、好ましくは約1ないし50当量用いられる。反応温度は特に限定されないが、通常約0ないし150℃、好ましくは約10ないし120℃である。反応時間は数分ないし数十時間程度(例えば5分ないし50時間等)である。

【0055】本発明の化合物は、例えば一般式(IV)

【0056】

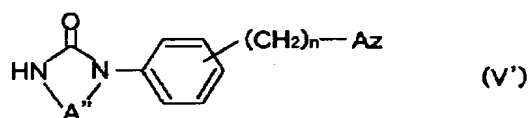
【化23】



【0057】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩と、一般式(V')

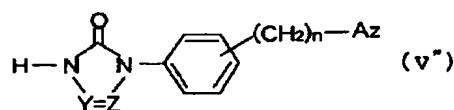
【0058】

【化24】

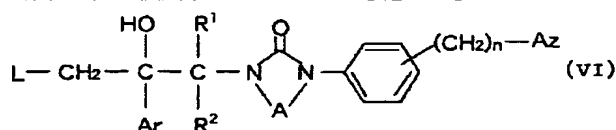


【0059】〔式中、A''は-N=CH-, -CH=N-または-CH=CH-を、その他の記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。なお、上記反応において式(V')の化合物の例として式(V'')

【化25】



〔式中、記号は前記と同意義を有する〕を使用すること



が好ましい。この反応により、本発明化合物においてAがY=ZでありR<sup>3</sup>が水素原子である化合物が得られる。本反応は、通常反応を阻害しない溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えば水、ケトン類(例:アセトン等)、スルホキシド類(例:ジメチルスルホキシド等)、エーテル類(例:ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例:アセトニトリル等)、芳香族炭化水素類(例:ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例:ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、エステル類(例:酢酸エチル等)、アミド類(例:ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等)、ウレイレン類(例:1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)等が用いられる。これらは一種のみで用いても、二種以上適当な割合で混合して用いてもよい。

【0060】本反応は、例えば水酸化アルカリ金属(例:水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(例:水素化カリウム、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例:炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)、有機酸塩(例:酢酸ナトリウム等)、アルカリ金属アルコラート(例:ナトリウムメチラート、カリウムtert-ブチラート、ナトリウムtert-ブチラート等)、フッ化テトラブチルアンモニウム、ビス(トリノルマルブチルスタニル)オキシド等の塩基を存在させることが好ましい。

【0061】また化合物(V')または(V'')の代りに、その金属(例:ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属)塩を用いて上記溶媒中で反応を行うことによって所望の化合物を製造することができる。塩基の使用量は、通常化合物(V')あるいはその塩、または(V'')あるいはその塩に対し、約0.01ないし100当量、好ましくは約0.1ないし50当量である。

【0062】化合物(V')または(V'')あるいはその塩は、化合物(IV)またはその塩に対して約1ないし100当量、好ましくは約1ないし50当量用いられる。反応温度は特に限定されないが、通常約0ないし150℃、好ましくは約10ないし120℃である。反応時間は数分ないし数十時間程度(例えば5分ないし50時間等)である。

【0063】本発明化合物は、例えば一般式(VI)

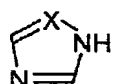
【0064】

【化26】

【0065】〔式中、Lは脱離基〔例：ハロゲン原子（塩素、臭素、沃素等）または $R^4SO_3$ （式中、 $R^4$ は炭素数1～4の低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す）を示し、他の記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩と、一般式（III）

【0066】

【化27】



(III)

【0067】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕で表される化合物またはその塩とを反応させることによって製造することができる。この反応により、一般式（I）において $R^3$ が水素原子である化合物が得られる。 $R^4$ で示される炭素数1～4の低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。 $R^4$ で示される置換されていてもよいフェニル基としては、Arで示される置換されていてもよいフェニル基と同様のものが挙げられる。本反応は、通常反応を阻害しない溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えば水、ケトン類（例：アセトン等）、スルホキシド類（例：ジメチルスルホキシド等）、エーテル類（例：ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例：アセトニトリル等）、芳香族炭化水素類（例：ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等）、エステル類（例：酢酸エチル等）、アミド類（例：ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等）、ウ

レイレン類（例：1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）等が用いられる。これらは一種のみで用いても、二種以上適当な割合で混合して用いてもよい。

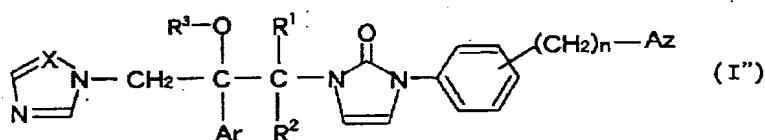
【0068】本反応は、例えば水酸化アルカリ金属（例：水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、水素化アルカリ金属（例：水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属炭酸塩（例：炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）、有機酸塩（例：酢酸ナトリウム等）、アルカリ金属アルコラート（例：ナトリウムメチラート、カリウムtert-ブチラート、ナトリウムtert-ブチラート等）、フッ化テトラブチルアンモニウム、ビス（トリノルマルブチルスタニル）オキシド等の塩基を存在させることが好ましい。

【0069】また化合物（III）の代りに、その金属（例：ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属）塩を用いて上記溶媒中で反応を行うことによって所望の化合物を製造することができる。塩基の使用量は、通常化合物（III）またはその塩に対し、約2ないし100当量、好ましくは約2ないし50当量である。

【0070】化合物（III）またはその塩は、化合物（V I）またはその塩に対して約1ないし100当量、好ましくは約1ないし50当量用いられる。反応温度は特に限定されないが、通常約0ないし150℃、好ましくは約10ないし120℃である。反応時間は数十分ないし数十時間程度（例えば30分ないし50時間等）である。

【0071】一般式（I）において、Aが低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基である化合物またはその塩は、例えば一般式（I'）の化合物

【化28】



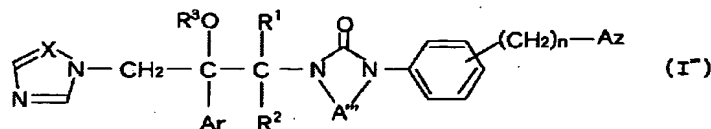
(I')

〔式中、記号は前記と同意義を有する〕またはその塩、あるいは一般式（I）においてYおよびZがともに低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基である化合

物（I''）

【0072】

【化29】



(I'')

【0073】〔式中、A''は低級アルキル基で置換されていてもよいビニレン基を、その他の記号は前記と同意義を有する〕またはその塩を接触還元反応に付すことにより製造することができる。本反応は、通常水または反応を阻害しない有機溶媒、例えばケトン類（例：アセ

トン、メチルエチルケトン等）、アルコール類（例：メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等）、エステル類（例：酢酸エチル等）、炭化水素類（例：ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等）、有機カルボン酸類（例：酢酸、プロ

ピオン酸等)等の単独または混合溶媒の存在下で行われる。本反応は通常、触媒の存在下で行われる。触媒としては、例えばパラジウム-炭素などの適当な金属触媒が用いられる。本還元反応は常圧ないし約150kg/cm<sup>2</sup>程度までの压力下、常温ないし約100℃の温度で行われる。

【0074】上記原料化合物(II)、(IV)、(VI)、(I'')、(I''')の塩は、化合物(I)の塩と同様のものが用いられる。上記の反応において、それぞれ一般式(I)の化合物でR<sup>3</sup>が水素原子である化合物またはその塩が得られた場合、常法に従って、適当なアシル化剤R<sup>3</sup>L<sup>1</sup>〔式中、R<sup>3</sup>は脂肪族または芳香族のカルボン酸残基(例:アセチル、プロピオニル、ブチリル、エトキシカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル等)を、L<sup>1</sup>は除去される基(例:塩素、臭素のようなハロゲン原子;活性エステル基等)を示す〕と反応させることによって、一般式(I)においてR<sup>3</sup>がアシル基である化合物に導くことができる。

【0075】この反応は、通常反応を阻害しない溶媒の存在下または非存在下で行われる。溶媒の例としては、アセトンのようなケトン類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類;アセトニトリルのようなニトリル類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチルのようなエステル類;ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類;1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンのようなウレイレン類等が挙げられる。また、反応促進のため、塩基(例:ジメチルアミノピリジン、ピリジ-

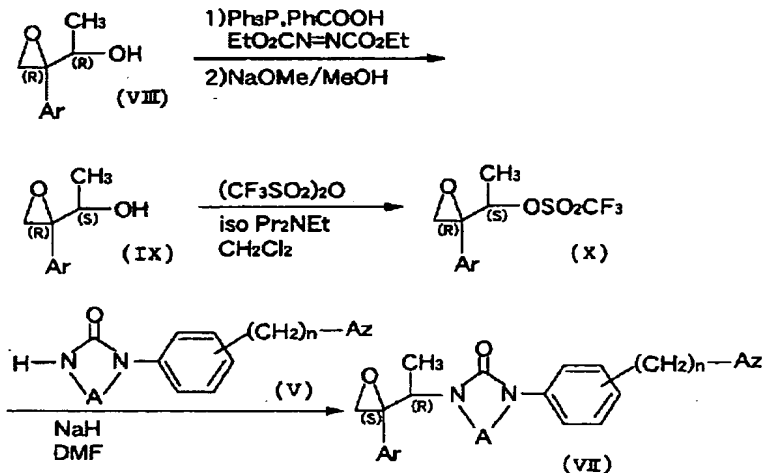
ン、ピロリン、トリエチルアミン)を反応系に加えることができる。

【0076】塩基の使用量は、通常化合物(I)またはその塩に対し、約1~100当量である。このようにして得られる本発明化合物は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。本発明化合物には前述のように少なくとも2個の立体異性体が存在し得るが、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。例えば、原料化合物(II)、(IV)、(VI)、(I'')および(I''')またはそれらの塩のそれぞれの単一の異性体を用いて、上記の反応を行うことにより、本発明化合物の単一の異性体を得ることができる。また、生成物が二種類以上の異性体混合物の場合には、これを通常の方法、例えば光学活性酸(例:カンファースルホン酸、酒石酸等)との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー、分別再結晶等の分離手段によって、それぞれの異性体に分離することもできる。

【0077】本発明の化合物(I)の塩は、自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に前記した無機酸あるいは有機酸を加えることによって製造することができる。本発明における原料化合物(II)またはその塩において、R<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>がメチル基、Arが結合した炭素が(S)配置、R<sup>2</sup>の結合した炭素が(R)配置である化合物(VII)またはその塩は、例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【0078】

【化30】

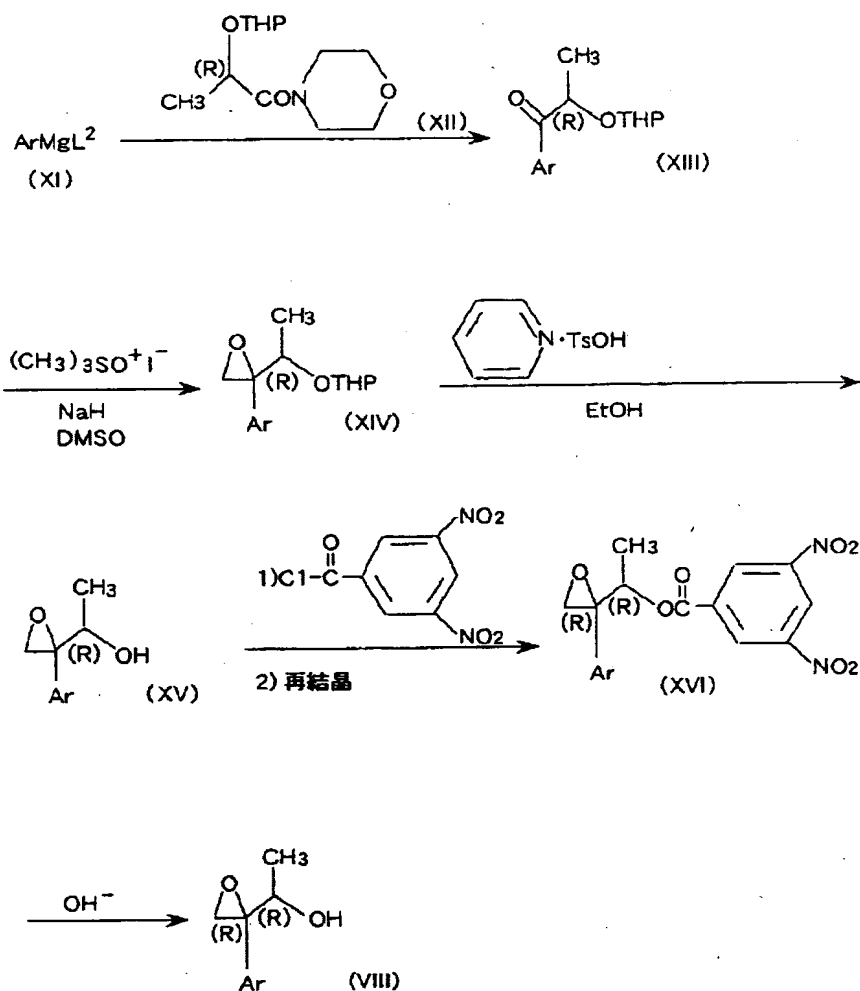


【0079】〔式中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、Phはフェニル基を示し、(R)、(S)はそれぞれ記号を付した炭素の立体配置を表わし、DMFはジメチルホルムアミドを意味し、その他の記号は前記と同意義を有する〕

本反応式における出発化合物(VIII)は、例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【0080】

【化31】

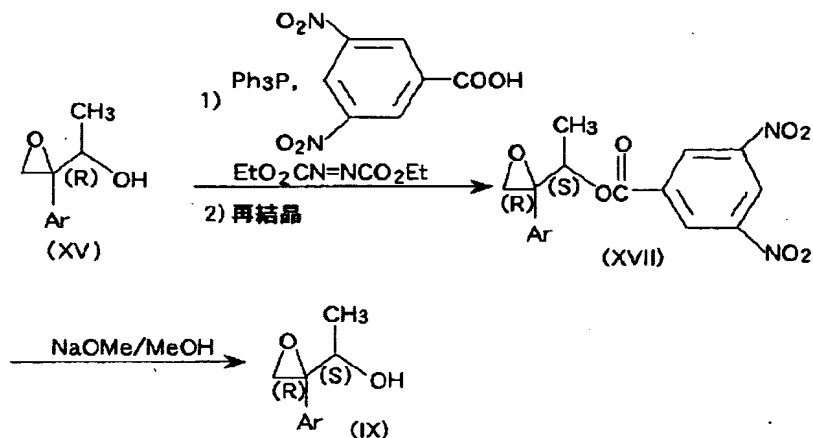


【0081】〔式中、THPはテトラヒドロピラニル基を、Tsはp-トルエンスルホン基を示し、 $\text{L}^2$ はハロゲン原子（例：塩素、臭素、沃素等）を、DMSOはジメチルスルホキシドを意味し、その他の記号は前記と同意義を有する〕

また合成中間体 (IX) は、例えば次の反応式で示される方法によって合成することができる。

【0082】

【化32】



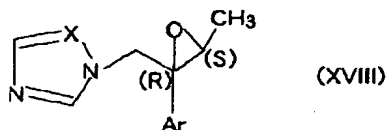
【0083】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕  
本発明における原料化合物 (IV) において、 $\text{R}^1$ が水素

原子、 $\text{R}^2$ がメチル基、Arが結合した炭素が (R) 配置、 $\text{R}^2$ の結合した炭素が (S) 配置である化合物 (XVI)

II)

【0084】

【化33】



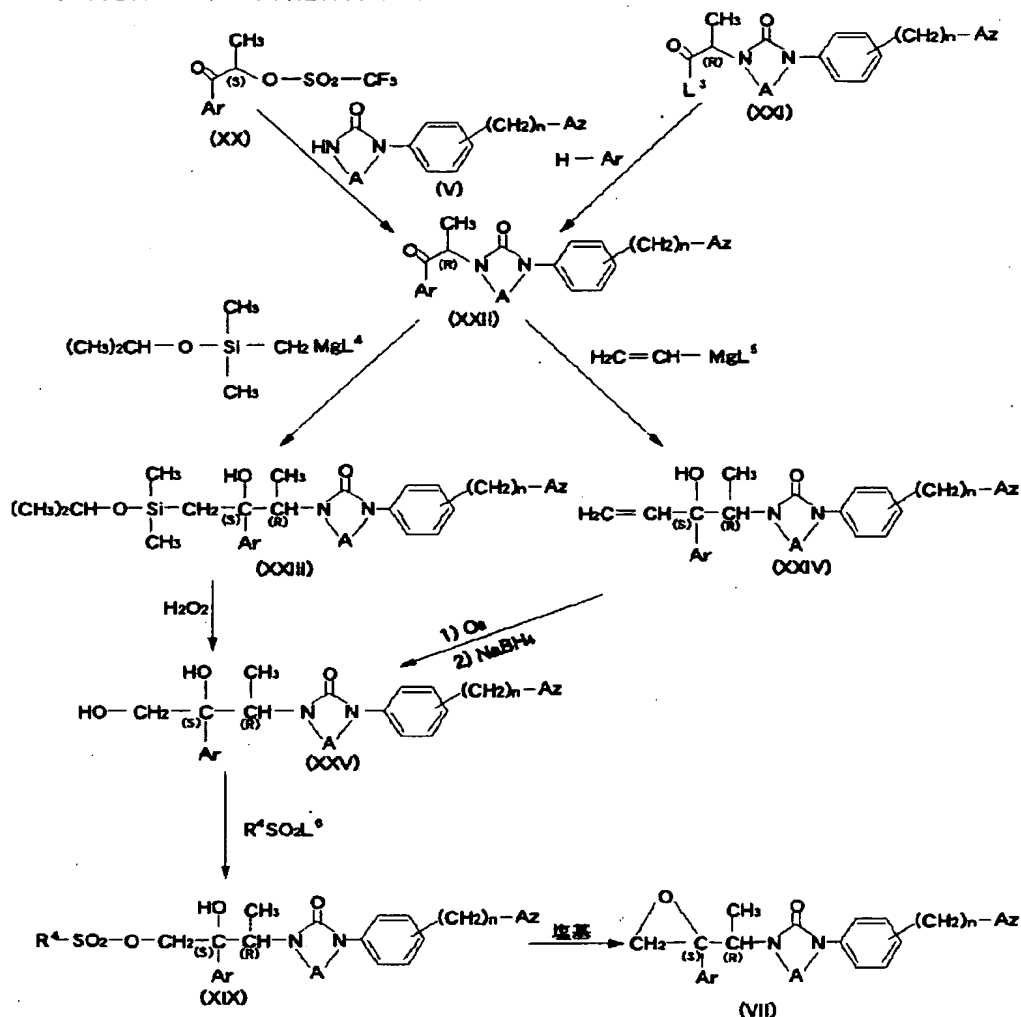
【0085】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕

は、例えばEP0421210A、EP0548553AまたはEP0567982Aに記載された方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。本発明における原料化合物 (VI) また

はその塩において、 $R^1$ が水素原子、 $R^2$ がメチル基、Arが結合した炭素が (S) 配置、 $R^2$ が結合した炭素が (R) 配置であり、Lが $R^4SO_3$  (式中 $R^4$ は前記と同意義) で表される脱離基である化合物 (XIX) またはその塩、および原料化合物 (II) またはその塩において $R^1$ が水素原子、 $R^2$ がメチル基、Arが結合した炭素が (S) 配置、 $R^2$ が結合した炭素が (R) 配置である化合物 (VII) またはその塩は、例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【0086】

【化34】



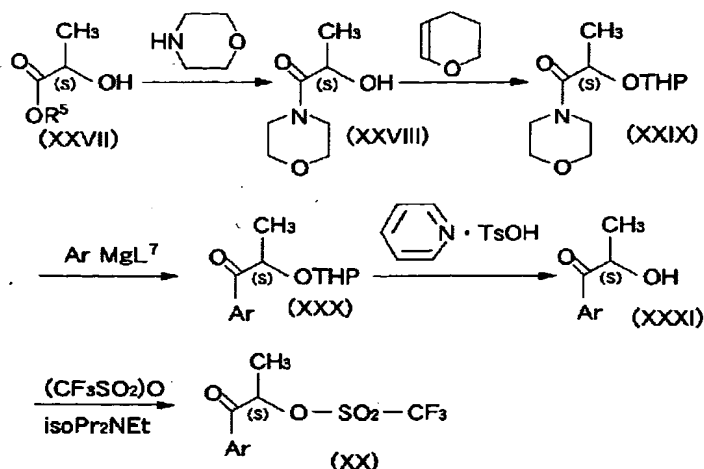
【0087】〔式中 $L^3$ 、 $L^4$ 、 $L^5$ 、 $L^6$ はそれぞれハロゲン原子 (例：塩素、臭素、沃素等) を示し、他の記号は前記と同意義を有する〕

本反応式における出発化合物 (XX) またはその塩、および出発化合物 (XXI) またはその塩において $L^3$ が塩素原

子である化合物 (XXVI) またはその塩は、例えばそれぞれ次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【0088】

【化35】



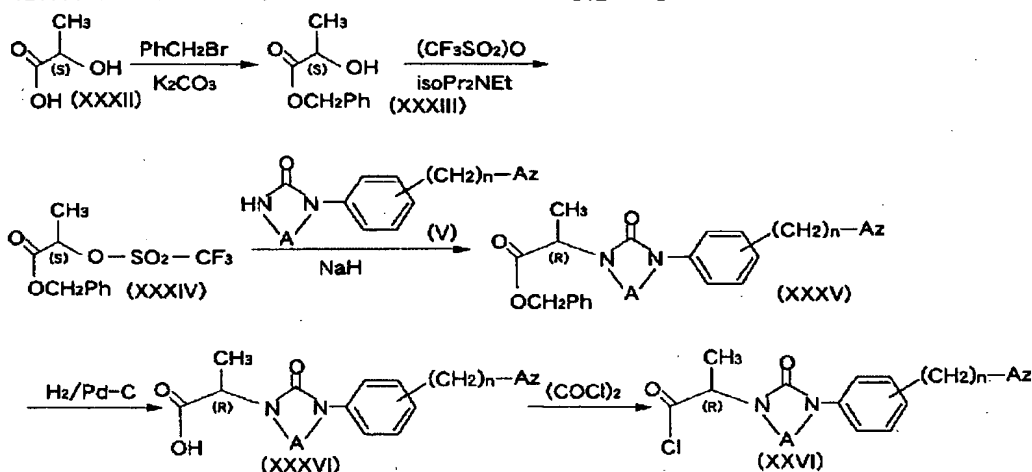
【0089】〔式中、R<sup>5</sup>は低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル基を、L<sup>7</sup>はハロゲン原子(例：塩素、臭素、沃素等)を示し、他の記号は前記と同意義を有する〕

上記式中の化合物(XXXI)またはその塩においてArが

2,4-ジフルオロフェニルである化合物の合成法は、特開平5-230038号公報に記載されている。

【0090】

【化36】



【0091】〔式中、H<sub>2</sub>/Pd-Cはパラジウムカーボンの触媒を用いる接触還元を意味し、他の記号は前記と同意義を有する〕

化合物(XXI)またはその塩におけるL<sup>3</sup>が塩素原子以外のハロゲン原子である場合は、上記反応式において、(COCl)<sub>2</sub>に代え、それぞれのハロゲン化剤〔例：(COBr)<sub>2</sub>、PBr<sub>3</sub>等〕を用いて上記方法に準じて反応を行うことにより、化合物(XXI)を製造すること

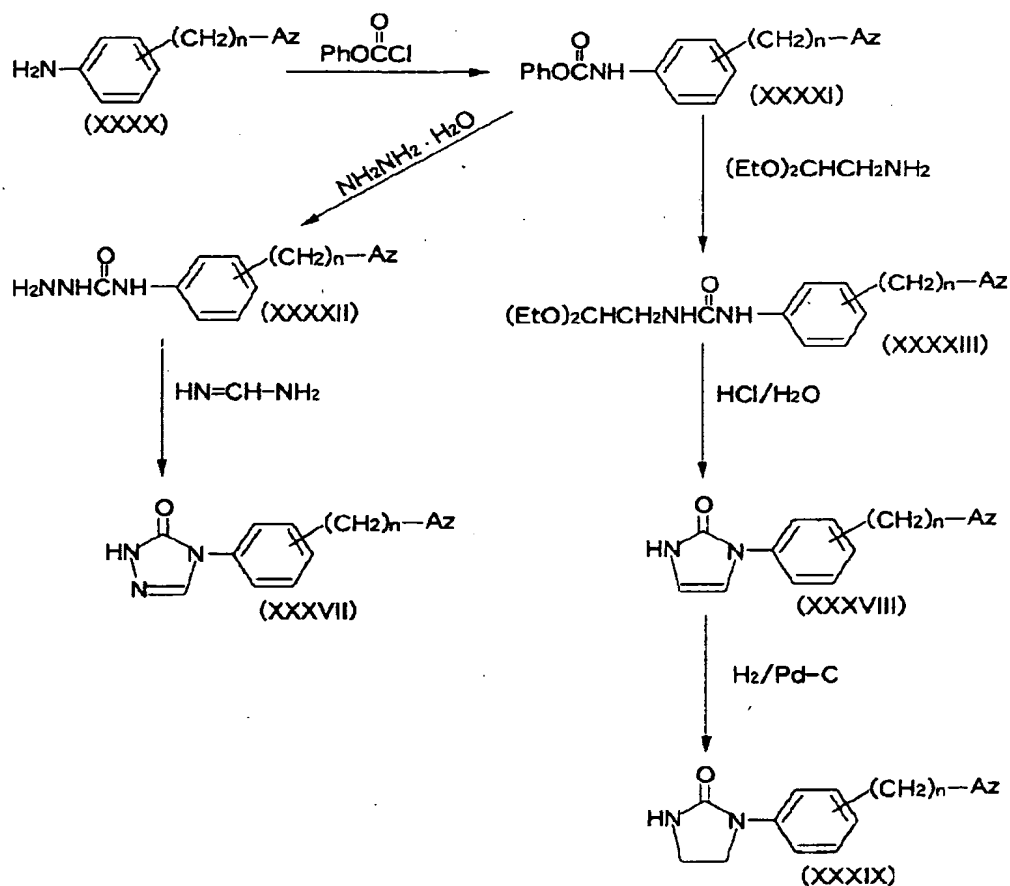
ができる。

【0092】本発明における原料化合物(V)またはその塩において、AがN=CH、CH=CHおよびCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>である化合物(XXXVII)、(XXXVIII)またはそれらの塩および(XXXIX)は、それぞれ例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【0093】

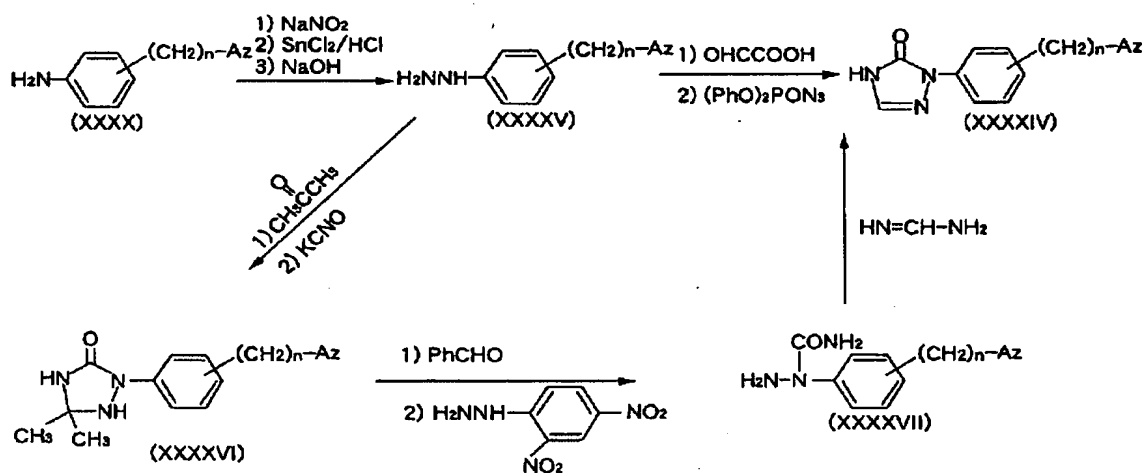
【化37】





【0094】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕  
さらに、原料化合物 (V) またはその塩において、Aが  
CH=Nである化合物 (XXXIV) またはその塩は、例え  
ば次の反応式で示される方法によって製造することがで

きる。  
【0095】  
【化38】



【0096】〔式中、記号は前記と同意義を有する〕

上記した方法で得られる原料化合物または合成中間体

は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。また、単離することなく反応混合物のまま次の工程の原料として用いてもよい。本発明化合物は、低毒性で真菌、例えばカンディダ属菌〔例：カンディダ アルビカンス、カンディダ ウティリス、カンディダ グラブラタ等〕、ヒストプラズマ属菌〔例：ヒストプラズマ カプスラツム等〕、アスペルギルス属菌〔例アスペルギルス ニガー、アスペルギルス フミガータス等〕、クリプトコッカス属菌〔例：クリプトコッカス ネオフォルマンズ等〕、トリコフィトン属菌〔例：トリコフィトン ルブルム、トリコフィトン メンタグロフィテス等〕、ミクロスポルム属菌〔例：ミクロスポルム ギブセウム等〕、マラセチア属菌〔例：マラセチア フェーファ等〕等に対して強い抗菌力と広い抗真菌スペクトルを有しているため、哺乳動物（ヒト、家畜、家きん等）の深在性および皮膚真菌感染症（例：カンディダ症、ヒストプラズマ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、皮膚糸状菌症、癬風等）、さらにはアトピー性皮膚炎の予防・治療に用いることができる。さらに本発明化合物は、農業用抗真菌剤としても用いることができる。

【0097】本発明化合物をヒトに投与する場合は、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、経口投与剤（例：散剤、顆粒、錠剤、カプセル剤等）、非経口投与剤〔例：注射剤、外用剤（例：経鼻投与製剤、経皮製剤等）、坐剤（例：直腸坐剤、膣坐剤等）等〕等の医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。医薬組成物全体に対する本発明化合物の配合割合は通常5～100重量%、好ましくは経口投与剤においては20～100重量%、非経口投与剤においては5～30重量%である。

【0098】これらの製剤は、製造工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。例えば注射剤は、本発明化合物を分散剤〔例：ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等〕、保存剤（例：メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール等）、等張化剤（例：塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖等）等とともに水性注射剤に、あるいは植物油（例：オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油等）、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することにより製造される。

【0099】経口投与製剤は、本発明化合物に、例えば賦形剤（例：乳糖、白糖、デンプン等）、崩壊剤（例：デンプン、炭酸カルシウム等）、結合剤（例：デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等）または滑沢剤（例：タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等）等を添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド（ローム社製、西ドイツ）、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および酸化チタン、ベンガラ等の色素等が用いられる。

【0100】本発明化合物は、固状、半固状または液状の外用剤としても用いることができる。例えば固状の外用剤は、本発明化合物をそのまま、あるいは賦形剤（例：グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース等）、増粘剤（例：天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体等）等を添加、混合して粉状の組成物とすることにより製造される。半固状の外用剤の場合には、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とすることにより製造される。上記した固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例：炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウム等）、防腐剤（例：パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム等）等を加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリン等を基剤として、1gあたり本発明化合物を通常約0.1ないし100mg含有する軟膏剤として、皮膚あるいは粘膜等の殺菌、消毒に用いることができる。

【0101】本発明化合物は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド〔例：カカオ脂、ウィテップゾール類（ダイナマイトノーベル社製）等〕、中級脂肪酸〔例：ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製）等〕、あるいは植物油〔例：ゴマ油、大豆油、綿実油等〕等が挙げられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール等が挙げられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。

【0102】本発明化合物の投与量は感染の状態、投与ルートによっても異なるが、例えばカンディダ感染症の治療の目的で成人（体重50kg）患者に投与する場合、経口投与では、約0.01ないし100mg/kg/日、好ましくは

約0.1ないし50mg/kg/日である。さらに好ましくは約1ないし20mg/kg/日である。本発明化合物を農業用抗真菌剤として用いる場合には、本発明化合物を適当な液体担体（例えば溶媒）に溶解するか、あるいは分散させ、また適当な固体担体（例えば希釈剤、増量剤）と混合するかあるいはこれに吸着させ、所要の場合はさらにこれに乳化剤、懸濁剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤、粘着剤、安定剤等を添加し、乳剤、水和剤、粉剤、粒剤等の剤型として使用すればよい。これらの製剤は自体公知の方法で調製することができる。本発明化合物の使用量は、例えば、稲いもち病の防除に際しては、水田1アールあたり約25ないし150g、より好ましくは約40ないし80gである。

【0103】上記液体担体としては、例えば水、アルコール類（例：メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等）、エーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン等）、脂肪族炭化水素類（例：ケロシン、灯油、燃料油等）、芳香族炭化水素類（例：ベンゼン、トルエン類）、ハロゲン化炭化水素類（例：メチレンクロリド、クロロホルム等）、酸アミド類（例：ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等）、エステル類（例：酢酸エチル、酢酸ブチル等）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル等）等が用いられ、これらは1種または2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。

【0104】上記固体担体としては、植物性粉末（例：大豆粉、たばこ粉、小麦粉等）、鉱物性粉末（例：カオリン、ベントナイト等）、アルミナ、硫黄粉末、活性炭等が用いられ、これらは1種または2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。

【0105】

【実施例】以下、参考例、実施例および製剤例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200MHz）型スペクトルメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。％は、特記しない限り重量パーセントを意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。実施例中の記号は次のような意味を有する。s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：クワルテット、dd：ダブルダブルット、tt：トリプルトリプレット、m：マルチプレット、br：幅広い、J：カップリング定数

【0106】参考例1

2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-〔（1R）-1-（3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシエチル〕オキシラン（82g）（特

開平4-74168号に示された方法で合成）とピリジニウムp-トルエンスルホナート（6.3g）とをエタノール（600ml）に溶解し、55℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル（1リットル）に溶解して水洗（200ml×2）した。水層を酢酸エチル（100ml×2）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=10/1→8/1→3/1）に付して精製すると、（1R）-1-〔2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-オキシラニル〕エタノール（31.5g）が淡黄色油状物として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14-1.23 (3H, m), 1.77, 2.22 (1H), 2.80, 2.92 (1H), 3.27-3.32 (1H), 4.00-4.20 (1H, m), 6.75-6.94 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m)

【0107】参考例2

（1R）-1-〔2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-オキシラニル〕エタノール（31.5g）と3，5-ジニトロベンゾイルクロリド（40g）を塩化メチレン（500ml）に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン（24.1ml）を滴下した。反応液を室温で3.5時間攪拌した後、水（150ml）、つづいて5%重曹水（150ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶を濾過し、塩化メチレンで洗浄した。母液と洗液とを合わせて、減圧留去し、残留物に酢酸エチル（25ml）とメタノール（300ml）を加えて氷冷した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル（25ml）とメタノール（250ml）との混液から再結晶すると、〔（1R）-1-〔（2R）-2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-オキシラニル〕エチル〕3，5-ジニトロベンゾアート（28.7g）が無色針状晶として得られた。

融点：104～107℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (3H, dd, J=6.6Hz, J=1.2Hz), 3.01 (1H, d, J=4.6Hz), 3.23 (1H, d, J=4.6Hz), 5.33 (1H, q, J=6.6Hz), 6.85-7.07 (2H, m), 7.54 (1H, m), 9.13 (2H, d, J=2.2Hz), 9.25 (1H, t, J=2.2Hz)

【0108】参考例3

〔（1R）-1-〔（2R）-2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-オキシラニル〕エチル〕3，5-ジニトロベンゾアート（50g）をメタノール（2リットル）に溶解し、室温で1N-水酸化ナトリウム（255ml）を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、1N-塩酸（127ml）を加えて中和した。メタノールを減圧下で濃縮し、残留物に酢酸エチル（1リットル）と水（200ml）を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水（200ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル/ヘキ

サン=1/3)に付して精製すると、(1R)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(25g)が淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, dd,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1.2Hz), 1.83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.30 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.01-4.17 (1H, m), 6.75-6.93 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m)

#### 【0109】参考例4

(1R)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(16.1g)のテトラヒドロフラン(320ml)溶液に氷冷下、トリフェニルホスフィン(63.3g)、安息香酸(29.5g)、アゾジカルボン酸ジエチル(42.0g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(800ml)、水(500ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=15/1→7/1)に付して精製すると、[(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エチル]ベンゾアート(19.2g)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.90 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.28 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.36 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.74-6.94 (2H, m), 7.38-7.60 (4H, m), 7.94-8.01 (2H, m)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1615, 1600, 1505, 1450, 1425

【0110】[(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エチル]ベンゾアート(15.9g)をメタノール(800ml)に溶解し、氷冷下で28%ナトリウムメチラート-メタノール溶液(12.9ml)を加え、反応液を室温で6時間攪拌した。反応液に1N-塩酸(63.2ml)を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=6/1→2/1)に付して精製し、(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(9.7g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1Hz), 2.24 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 2.92 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.28 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.12 (1H, dq,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2Hz), 6.77-6.95 (2H, m), 7.32-7.44 (1H, m)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2980, 1615, 1600, 1500, 1425

#### 【0111】参考例5

2-(2-フルオロフェニル)-2-[(1R)-1-

(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシエチル]オキシラン(EP0548553Aに記載された方法で合成)を、参考例1および2で示した方法によって[(1R)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エチル]3,5-ジニトロベンゾアートに導いた。

無色プリズム晶(酢酸エチルから結晶化)

融点: 183~184°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, dd,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1.6Hz), 3.03 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.23 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.59 (4H, m), 9.13 (2H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.23 (1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ )

$[\alpha]_D^{25}$  -24.7° ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ 中)

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_7$ として

計算値(%): C, 54.26; H, 3.48; N, 7.44

実測値(%): C, 54.23; H, 3.25; N, 7.41

#### 【0112】参考例6

[(1R)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エチル]3,5-ジニトロベンゾアートを、参考例3に示した方法で(1R)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノールに導いた。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, dd,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1.0Hz), 1.78 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.32 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.09-4.23 (1H, m), 6.99-7.47 (4H, m)

#### 【0113】参考例7

(1R)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノールを、参考例4に示した方法で(1S)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノールに導いた。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.27 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 2.96 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.30 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, dq,  $J=7\text{Hz}$ , 2Hz), 7.03-7.44 (4H, m)

#### 【0114】参考例8

2-(2-フルオロフェニル)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシエチル]オキシラン(EP0548553Aに記載された方法で合成)を、参考例1で示した方法によって、(1R)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノールに導いた。本品(34.77g)のテトラヒドロフラン(600ml)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(127.21g)、3,5-ジニトロ安息香酸(102.88g)、アゾジカルボン酸ジエチル(84.47g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で7時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(600ml)、ジイソプロピルエーテル(100ml)および

水(800ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチル(600ml、400ml)で抽出した。有機層を合わせて、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)に付して精製し、酢酸エチルから再結晶すると、[(1S)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エチル] 3,5-ジニトロベンゾアート(23.15g)が無色針状晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.97 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.29 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.43 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.02-7.56 (4H, m), 9.06 (2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ )

【0115】本品(22.91g)をメタノール(700ml)に溶解し、氷冷下で1N-水酸化ナトリウム水溶液(146.5ml)を加え、反応液を室温で1時間撹拌した。反応液に1N-塩酸(85.5ml)を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル(500ml)および水(500ml)を加えて分液した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)に付して精製すると、(1S)-1-[(2R)-2-

(2-フルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(10.76g)が無色油状物として得られた。本品は参考例7で得た化合物と一致した。

#### 【0116】参考例9

4-フルオロニトロベンゼン(3.1g)、4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(5.8g)、炭酸カリウム(13.8g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)の混液を80℃で2時間撹拌した。反応液を冷却し、水(500ml)に加えた。得られた混液を塩酸で中和し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチル(300ml)に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から結晶化させると、2-(4-ニトロフェニル)-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(5.5g、67%)が黄色粉末状晶として得られた。

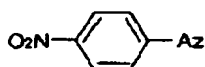
融点: 161~162℃

#### 【0117】参考例10~14

参考例9と同様にして、表1に示した化合物を得た。

#### 【0118】

【表1】



| 参考例番号 | Az | 収率(%) | 融点(℃)   |
|-------|----|-------|---------|
| 10    |    | 75    | 117-118 |
| 11    |    | 70    | 143-145 |
| 12    |    | 45    | 143-145 |
| 13    |    | 83    | 198-199 |
| 14    |    | 41    | 141-143 |

#### 【0119】参考例15

4-フルオロニトロベンゼン(21.g)と1H-1,2,3-トリアゾール(12.4g)を参考例9と同様にして反応させた。反応液を冷却後、水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をシリカゲルクロマト

グラフィー(溶出液:ジクロロメタン→ジクロロメタン/アセトン=8/1)に付して精製した。第1溶出分をジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶すると、2-(4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール(18.8g)が淡黄色プリズム晶とし

て得られた。

融点：183～184℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.90 (2H, s), 8.28 (2H, dt, J=9.4Hz, J=2.4Hz), 8.38 (2H, dt, J=9.4Hz, J=2.4Hz)

【0120】さらに第2溶出分をジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶すると、1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(6.02g)が、淡黄色プリズム晶として得られた。

融点：205～206℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.92 (1H, d, J=1.4Hz), 8.00 (2H, dt, J=9Hz, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=1.4Hz), 8.44 (2H, dt, J=9Hz, J=2.4Hz)

【0121】参考例16

メタノール(200ml)に2-(4-ニトロフェニル)-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-ト

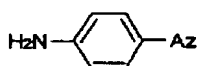
リアゾロン(5.5g)と10%パラジウム-炭素(50%含水, 0.5g)を加え、常温、常圧で接触還元反応を行った。水素の吸収が停止した時点で、反応液にジクロロメタン(200ml)を加え、触媒を濾過して除いた。ジクロロメタン(50ml)で触媒を洗浄し、洗液と濾液とを合わせて減圧留去すると、2-(4-アミノフェニル)-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(4.6g, 90%)が白色固体として得られた。本品を精製することなく次工程に用いた。

【0122】参考例17～21

参考例16と同様にして、表2に示した化合物を得た。

【0123】

【表2】



| 参考例<br>番号 | Az | 収率 (%) |
|-----------|----|--------|
| 17        |    | 97     |
| 18        |    | 94     |
| 19        |    | 96     |
| 20        |    | 100    |
| 21        |    | 95     |

【0124】参考例22

1-(4-ニトロフェニル)-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2(1H,3H)-イミダゾロン(20.5g)のメタノール(75ml)-テトラヒドロフラン(75ml)溶液に塩化第二鉄(0.2g)、活性炭(2.0g)を加え、次いでヒドラジン水和物(8.0ml)を10分間かけて滴下した。14時間還流、攪拌した後、反応液に塩化第二鉄(0.2g)、活性炭(2.0g)、ヒドラジン水和物(8.0ml)を加え、さらに6時間還流、攪拌した。活性炭を濾別し、メタノール(100ml)で洗浄した。濾液と洗液とを合わせて減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル(700ml)に溶解した。酢酸エチル層を水(200ml)で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧留去すると、1-(4-アミノフェニル)-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2(1H,3H)-イミダゾロン(18.1g, 95%)が淡黄色粉末として得られた。

融点：178～179℃

元素分析値 : C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C, 56.70; H, 3.96; N, 11.02

実測値(%) : C, 56.58; H, 3.93; N, 11.21

【0125】参考例23

参考例22と同様にして、1-(4-ニトロフェニル)-3-[4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-2(1H,3H)-イミダゾロンから1-(4-アミノフェニル)-3-[4-(1,1,

2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-2 (1 H, 3 H)-イミダゾロンを得た。

融点: 150~151℃

元素分析値:  $C_{17}H_{13}F_4N_3O_2$ として

計算値(%): C, 55.59; H, 3.57; N, 11.44

実測値(%): C, 55.74; H, 3.40; N, 11.49

【0126】参考例24

2-(4-アミノフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3 (2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (4.6 g) とピリジン (1.43 g) を酢酸エチル (200 ml) に溶解した。本溶液に室温でクロロ炭酸フェニル (2.83 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に水 (200 ml)、酢酸エチル (600 ml)、テトラヒドロフラン (300 ml) を加え分液した。有機層を5%リン酸水 (200 ml×2)、水 (200 ml) で洗浄

後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を液量約50 mlまで濃縮し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥すると、4-[5-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニルカルバミン酸フェニル (5.6 g, 93%) が無色リン片状晶として得られた。

融点: 204~206℃

元素分析値:  $C_{24}H_{18}F_4N_4O_4$ として

計算値(%): C, 57.37; H, 3.61; N, 11.15

実測値(%): C, 57.50; H, 3.67; N, 11.13

【0127】参考例25~31

参考例24と同様にして、表3に示した化合物を得た。

【0128】

【表3】

| 参考例番号 | Az | 収率 (%) | 融点 (℃)  |
|-------|----|--------|---------|
| 25    |    | 89     | 243-244 |
| 26    |    | 95     | 208-211 |
| 27    |    | 87     | 183-184 |
| 28    |    | 90     | 157-160 |
| 29    |    | 96     | 195-200 |
| 30    |    | 89     | 143-144 |
| 31    |    | 84     | 173-175 |

【0129】参考例32

4-[5-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニルカルバミン

酸フェニル (5.6 g) を、エタノール (100 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) の混液に加えた。本混液に、かき混ぜながら抱水ヒドラジン (3 g) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を液量約20 mlになる

まで減圧濃縮し、水(100ml)を加えた。析出結晶を  
 濾取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥すると、4-  
 [4-[5-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-テ  
 トラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H, 4H-  
 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニル]セミ  
 カルバジド(4.8g, 98%)が無色プリズム晶とし  
 て得られた。

融点: >350℃

元素分析値 :  $C_{18}H_{16}F_4N_6O_3$ として

計算値(%): C, 49.10; H, 3.66; N, 19.08

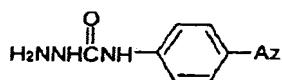
実測値(%): C, 48.95; H, 3.72; N, 19.20

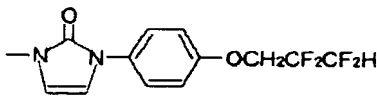
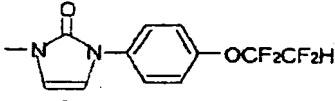
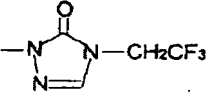
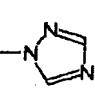
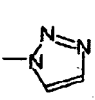
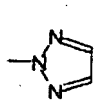
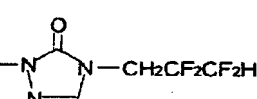
【0130】参考例33~39

参考例32と同様にして、表4に示した化合物を得た。

【0131】

【表4】



| 参考例<br>番号 | Az  | 収率 (%) | 融点 (℃)  |
|-----------|---|--------|---------|
| 33        |    | 95     | >280    |
| 34        |    | 92     | >250    |
| 35        |    | 90     | 275-280 |
| 36        |   | 95     | 228-232 |
| 37        |  | 98     | 225-234 |
| 38        |  | 96     | 275-277 |
| 39        |  | 95     | 265-274 |

【0132】参考例40

4-[4-[5-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-  
 テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H, 4H-  
 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニル]セミ  
 カルバジド(4.75g)をN, N-ジメチルホルム  
 アミド(60ml)に加えた。本混液に酢酸(4g)と酢  
 酸ホルムアミジン(6g)を加え、室温で3時間攪拌  
 し、続いて80℃で1.5時間攪拌した。冷後、反応液  
 に水(300ml)を加え、析出した結晶を濾取し、水  
 (100ml)で洗浄した。本結晶を風乾後、テトラヒド  
 ロフラン(300ml)と酢酸エチル(600ml)の混液  
 に加温して溶解した。得られた溶液を無水硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。残留物に酢酸エ

チル(50ml)を加えて、析出した結晶を濾取し、テト  
 ラヒドロフランから再結晶すると、4-[4-[5-オ  
 キソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロ  
 ポキシ)フェニル]-1H, 4H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-1-イル]フェニル]-3(2H, 4H)-  
 1, 2, 4-トリアゾロン(2.4g, 49%)が白色  
 粉末晶として得られた。

融点: 297~298℃

元素分析値 :  $C_{19}H_{14}F_4N_6O_3$ として

計算値(%): C, 50.67; H, 3.13; N, 18.66

実測値(%): C, 50.49; H, 3.20; N, 18.50

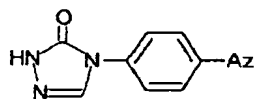
【0133】参考例41~47

参考例40と同様にして、表5に示した化合物を得た。



【0134】

【表5】



| 参考例<br>番号 | Az | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-----------|----|--------|---------|
| 41        |    | 52     | >260    |
| 42        |    | 49     | >260    |
| 43        |    | 71     | >300    |
| 44        |    | 40     | >300    |
| 45        |    | 58     | >300    |
| 46        |    | 54     | 281-283 |
| 47        |    | 52     | 246-248 |

## 【0135】参考例48

4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニルカルバミン酸フェニル(13g)、2, 2-ジエトキシエチルアミン(7.4g)、ピリジン(3.67g)の混合物を50°Cで3時間加熱した。反応液を冷却し、析出した結晶をジイソプロピルエーテルと石油エーテルの混液(1:1、100ml×2)で洗浄すると、1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]ウレア(14.5g)が無色粉末晶として得られた。

融点: 139~140°C

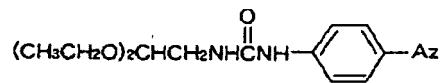
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (6H, t, J=7.2Hz), 3.43 (2H, t, J=5Hz), 3.52-3.85 (4H, m), 4.57 (1H, t, J=5Hz), 5.08-5.18 (1H, m), 7.16 (1H, br), 7.49 (2H, d, J=9.4Hz), 7.57 (2H, d, J=9.4Hz), 8.08 (1H, s), 8.48 (1H, s)



## 【0136】参考例49~50

参考例48と同様にして、表6に示した化合物を得た。

## 【0137】

【表6】



| 参考例番号 | Az  | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-------|---|--------|---------|
| 49    |  | 95     | 194-196 |
| 50    |  | 84     | 175-176 |

## 【0138】参考例51

1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]ウレア(14.5g)をメタノール(214ml)と水(85ml)の混液に溶解し、希塩酸(0.48M、104ml)を滴下した。反応液を室温で14時間かき混ぜた後、析出結晶を濾取すると、1-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-(1H,3H)-イミダゾロン(8.0g)が無色粉末

状晶として得られた。母液を減圧下で約200mlに濃縮し、析出結晶を濾取すると、第2晶(1.08g)が得られた。

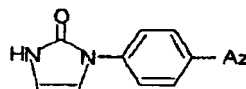
融点: 294~296°C



## 【0139】参考例52~53

参考例51と同様にして、表7に示した化合物を得た。

## 【0140】

## 【表7】



| 参考例番号 | Az  | 収率 (%) | 融点 (°C)      |
|-------|---|--------|--------------|
| 52    |  | 86     | 255-257 (分解) |
| 53    |  | 85     | >300         |

## 【0141】参考例54

(1S)-1-[ (2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(1.0g)のジクロロメタン(14ml)溶液に、窒素雰囲気下-78°Cでジイソプロピルエチルアミン(0.96ml)を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.93ml)を5分間かけて滴下した。-78°Cで20分間、次いで-25°Cで25分間攪拌した後、-10°Cで反応溶液を約10mlになるまで濃縮した。濃縮液をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-ヘキサン(1:1)で溶出した。目的分画を約10mlになるまで濃縮し、残留物を、4-[4-[5-オキソ-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H,4H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(2.1g)、ジメチルホルムアミド(40ml)、ジメ

チルスルホキシド(50ml)と60%油性水素化ナトリウム(180mg)とから調製した溶液に-14°Cで加え、20分間攪拌した。反応液をさらに-5°Cで20分間攪拌した。反応液に水(500ml)を注入し、ジクロロメタン(300ml)で2回抽出した。ジクロロメタン層を水(200ml)で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると無色粉末が得られた。本品をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/2)で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させると、2-[(1R,2S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,3-エポキシ-1-メチルプロピル]-4-[4-[5-オキソ-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル]-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(0.29g)が無色粉末晶として得られた。

融点: 181~183℃

元素分析値:  $C_{29}H_{22}F_6N_6O_4$ として

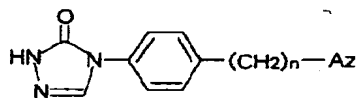
計算値(%): C, 55.07; H, 3.51; N, 13.29

実測値(%): C, 55.12; H, 3.34; N, 13.24

【0142】参考例55~63

参考例40と同様にして表8に示した化合物を得た。

【表8】

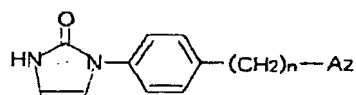


| 参考例<br>番号 | n | Az | 融点 (℃)  |
|-----------|---|----|---------|
| 55        | 1 |    | 249-250 |
| 56        | 0 |    | 269-270 |
| 57        | 1 |    | 201-205 |
| 58        | 0 |    | 284-286 |
| 59        | 0 |    | 245-248 |
| 60        | 1 |    | 250-252 |
| 61        | 0 |    | 282-284 |
| 62        | 0 |    | 280-283 |
| 63        | 0 |    | 243-248 |

【0143】参考例64~72

参考例51と同様にして表9に示した化合物を得た。

【表9】



| 参考例<br>番号 | n | Az | 融点 (°C) |
|-----------|---|----|---------|
| 64        | 0 |    | 239-240 |
| 65        | 1 |    | 170-171 |
| 66        | 1 |    | 190-191 |
| 67        | 0 |    | 210-211 |
| 68        | 0 |    | 235-240 |
| 69        | 1 |    | 213-215 |
| 70        | 0 |    | 206-208 |
| 71        | 0 |    | 216-218 |
| 72        | 0 |    | 251-255 |

## 【0144】参考例73

1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(5.0g)を酢酸(50.0ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水、5.0g)を加え、水素雰囲気下、40°Cで4時間攪拌した。触媒をろ別し、触媒部分を酢酸で洗浄し、ろ液と洗液を合わせて減圧留去した。残留物をエタノールから結晶化すると1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(4.1g)が無色結晶として得られた。

【0145】融点: 237-240°C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (db-DMSO) δ: 3.45 (2H, t, J=7Hz), 3.93 (2H, t, J=7Hz), 7.20 (1H, s), 7.82 (4H, s), 10.02 (1H, s)

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>Oとして

計算値: C, 52.17; H, 4.38; N, 36.50

実測値: C, 51.99; H, 4.33; N, 36.41

## 【0146】参考例74

(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]エタノール(1.20

g)のジクロロメタン(26ml)溶液に、窒素雰囲気下-78°Cでジイソプロピルエチルアミン(1.15ml)を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.10ml)を5分間かけて滴下した。-78°Cで20分間、次いで-30°Cで15分間攪拌した後、ヘキサン(26ml)を加え、シリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-ヘキサン(1:1)で溶出した。目的分画を約20mlになるまで濃縮し、残留物を、1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(940mg)とジメチルホルムアミド(20ml)、ジメチルスルホキシド(10ml)、テトラヒドロフラン(10ml)と72%油性水素化ナトリウム(126mg)とから調製した溶液に-30°Cで加え、20分間攪拌した。反応液をさらに氷冷下で40分間攪拌した。反応液に水(100ml)を注入し、酢酸エチル(150ml)で抽出した。酢酸エチル層を水(100ml)で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると無色粉末が得られた。本品をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/

3)で精製し、1-[(1R, 2S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.13g)と(2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[(1R)-1-[1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリルオキシ]エチル]オキシラン(0.05g)を得た。

【0147】1-[(1R, 2S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン: 無色粉末晶

【0148】融点: 205-207℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.73 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.83 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.09 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.81-6.96 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.78 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.02 (1H, s)

SIMS ( $\text{MH}^+$ ): 411

【0149】参考例75

(1S)-1-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキシラン]エタノール(1.21g)のジクロロメタン(25ml)溶液に、窒素雰囲気下-78℃でジイソプロピルエチルアミン(1.27ml)を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.22ml)を5分間かけて滴下した。-78℃で15分間、次いで-30℃で15分間攪拌した後、反応液にヘキサン(25ml)を加え、これをシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-ヘキサン(1:1)で溶出した。目的分画を約20mlになるまで濃縮し、残留物を、1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(1.14g)、1-メチル-2-ピロリドン(30ml)と72%油性水素化ナトリウム(150mg)とから調製した溶液に-30℃で加え、15分間攪拌した。反応液をさらに-10℃で15分間攪拌した。反応液に水(100ml)を注入し、酢酸エチル(150ml)で抽出した。酢酸エチル層を水(100ml)で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると無色粉末が得られた。本品をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製し、1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.39g)と(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-[(1R)-1-[1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリルオキシ]エチル]オキシラン(0.18g)を得た。

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)

-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン: 無色粉末晶

【0150】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.84 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.06-7.49 (4H, m), 7.79 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, s)

【0151】参考例76

(S)-乳酸エチル(75g)とモルホリン(164g)の混合物を80℃で64時間加熱した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン-酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル)に付すと、4-[(S)-2-ヒドロキシプロピオニル]モルホリン(69.4g)が淡黄色油状物として得られた。

【0152】4-[(S)-2-ヒドロキシプロピオニル]モルホリン(69.4g)のジクロロメタン(300ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸・一水和物(0.82g)を加え、氷冷下で3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン(40.3g)を滴下した。反応液を0℃で30分間かき混ぜた後、5%重曹水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン-酢酸エチル(8:1)→酢酸エチル)に付すと、4-[(2S)-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオニル]モルホリン(89.1g)が淡黄色油状物として得られた。

【0153】1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(15g)と4-[(2S)-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオニル]モルホリン(40g)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、マグネシウム(削り状、4.4g)を加えて激しくかき混ぜた。反応液の内温が35℃に達したところで反応容器を冷却し、内温を35~37℃に保ちながら1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(16.7g)を10分間かけて滴下した。反応液を30~35℃で2時間攪拌した後氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)と水(100ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2, 100ml)で抽出した。抽出液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン-酢酸エチル=10:1→5:1)に付すと、(2S)-2'-フルオロ-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオフェノン(22.4g)が淡黄色油状物として得られた。

【0154】(2S)-2'-フルオロ-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオフェノン(25g)をエタノール(20

0ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.28g)を加えて55℃で2.5時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→5:1)に付すと、(2S)-2'-フルオロ-2-ヒドロキシプロピオフェノン(16.4g)が無色油状物として得られた。

【0155】IR(neat):1690(C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.41 (3H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 3.78 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.98-5.15 (1H, m), 7.12-7.36 (2H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m)

【0156】参考例77

(2S)-2', 4'-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピオフェノン(特開平5-230038号公報に記載された方法で合成:26.01g)をジクロロメタン(300ml)に溶解し、窒素雰囲気下、-60℃でジソプロピルエチルアミン(19.90g)を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(25.90ml)を20分間かけて滴下した。反応温度を徐々に-30℃まで上げ、さらに30分間攪拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー[シリカゲル400g、溶出液(ジクロロメタン:ヘキサン=1:1)]に付して精製すると、淡黄色油状の(2S)-2', 4'-ジフルオロ-2-トリフルオロメタンスルホン酸オキシプロピオフェノン(39.21g)が得られた。

【0157】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.73 (3H, dd,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1.6Hz), 5.93 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.90-7.12 (2H, m), 8.03 (1H, dt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 8.6Hz)

$[\alpha]_D^{25} +29.2^\circ$  ( $c=1.12$ , メタノール中)

【0158】参考例78

(2S)-2'-フルオロ-2-ヒドロキシプロピオフェノン(参考例76に記載された方法で合成:3.36g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、窒素雰囲気下、-60℃でジソプロピルエチルアミン(4.18ml)を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(4.03ml)を2分間かけて滴下した。反応温度を徐々に-25℃まで上げ、さらに30分間攪拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー[シリカゲル60g、溶出液(ジクロロメタン:ヘキサン=1:1)]に付して精製すると、淡黄色油状の(2S)-2'-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホン酸オキシプロピオフェノン(5.30g)が得られた。

【0159】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.73 (3H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.15-7.38 (2H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.97 (1H, dt,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=7.6\text{Hz}$ )

【0160】参考例79

1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(3.39g)を1-メチル-2-ピロリドン(220ml)に溶解し、7.2%油性水素化ナトリウム(528m

g)を加え、室温で1時間攪拌した。本反応液を氷冷し、窒素雰囲気下、-20℃に冷却した(2S)-2'-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホン酸オキシプロピオフェノン(4.7g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に15分間かけて滴下した。滴下終了後、反応温度を30分間かけて10℃まで上げ、さらに12時間攪拌した。反応液を酢酸(10ml)および酢酸エチル(500ml)で希釈し、水(250ml×2)、0.5N塩酸(250ml×2)および飽和食塩水(250ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出液(ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=1:4:0.06)]で精製した後、ジソプロピルエーテル(25ml)から再結晶すると、1-[(1R)-2-フルオロフェニル]-2-オキソ-1-メチルエチル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンが無色粉末晶として得られた。

【0161】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.65 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.82 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.14-7.31 (2H, m), 7.53-7.94 (6H, m), 8.11 (1H, s), 8.56 (1H, s)

【0162】参考例80

1-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.94g)を1-メチル-2-ピロリドン(25ml)に溶解し、7.2%油性水素化ナトリウム(0.126g)を加え、室温で30分間攪拌した。本反応液を氷冷し、窒素雰囲気下、-10℃に冷却した(2S)-2'-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホン酸オキシプロピオフェノン(1.57g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に10分間かけて滴下した。滴下終了後、反応温度を15分間かけて0℃まで上げ、さらに30分間攪拌した。反応液を酢酸(3ml)および酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(50ml×2)、0.5N塩酸(50ml×2)および飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出液、ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=1:3:0.05]で精製した後、ジソプロピルエーテル(20ml)から再結晶すると、1-[(1R)-2-フルオロフェニル]-2-オキソ-1-メチルエチル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.22g)が無色粉末晶として得られた。

【0163】融点:162-164℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.66 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.33 (2H, m), 7.54-7.98 (2H, m), 7.77 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.03 (1H, s)

## 【0164】参考例81

クロロメチルイソプロポキシジメチルシラン (2.14 g) とマグネシウム (グリニャール反応用、313 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に加えて 60°C に加熱した。本混液にヨウ化メチルで活性化したマグネシウム片を加えて浴温 60°C で 3 時間撹拌した。

【0165】得られたグリニャール試薬の溶液を氷冷下で 1-[(1R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-メチルエチル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (1 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液中に 10 分間かけて滴下した後、氷冷下で 30 分間かき混ぜた。反応液を氷冷し、冷飽和塩化アンモニウム溶液 (30 ml) および冷水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混液から再結晶すると、1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(イソプロポキシジメチルシリル)-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (637 mg) が無色粉末晶として得られた。

【0166】<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: -0.30 (3H, s), -0.28 (3H, s), 0.99-1.64 (11H, m), 3.83 (1H, quintet, J=6Hz), 4.81 (1H, q, J=7Hz); 5.21 (1H, br), 6.93-7.77 (6H, m), 8.05 (2H, d, J=9Hz), 8.17 (2H, d, J=9Hz), 10.17 (1H, s)

## 【0167】参考例82

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(イソプロポキシジメチルシリル)-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (1 g) をメタノールとテトラヒドロフランの混液 (1:1, 20 ml) に溶解し、30%過酸化水素水溶液 (2 ml) および炭酸水素ナトリウム (157 mg) を加えて 50°C で 4 時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水 (30 ml)、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (30 ml × 2)、食塩水 (30 ml) で洗い硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶出液 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4)〕で精製後、ジエチルエーテル (20 ml) から再結晶すると、1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (440 mg) が無色粉末晶として得られた。

【0168】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (3H, d, J=7Hz), 3.52-3.62 (1H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 5.01 (1H, q, J=7Hz), 6.72 (1H, d, J=3.2Hz), 6.82 (1H, d, J=

3.2Hz), 7.01-7.33 (3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=9Hz), 7.99 (2H, d, J=9Hz), 9.55 (1H, s)

## 【0169】参考例83

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (440 mg) を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液 (1:2, 30 ml) に溶解し、氷冷下で塩化メタンスルホニル (0.18 g) およびトリエチルアミン (0.16 g) を滴下した。反応液を 0°C で 30 分間かき混ぜた後、水 (15 ml × 2)、食塩水 (15 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶出液 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4)〕で精製すると 1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (330 mg) が無色粉末晶として得られた。

【0170】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, d, J=7Hz), 2.87 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=12Hz), 4.73-4.88 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=3.2Hz), 6.72 (1H, d, J=3.2Hz), 7.09-7.39 (3H, m), 7.75-7.94 (1H, m), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 9.04 (1H, s)

## 【0171】参考例84

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (100 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (42 mg) を加えて 40°C で 1 時間加熱した。酢酸エチル (20 ml) で希釈後、水 (10 ml)、および食塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶出液 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4)〕に付して精製した。目的画分を濃縮し、ジイソプロピルエーテルから再結晶すると 1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン (58 mg) が無色粉末晶として得られた。

【0172】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (3H, d, J=7Hz), 2.76 (1H, d, J=5Hz), 2.84 (1H, d, J=5Hz), 5.15 (1H, q, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=3.2Hz), 6.67 (1H, d, J=3.2Hz), 7.07-7.48 (4H, m), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz), 9.05 (1H, s)

## 【0173】実施例1

60%油性水素化ナトリウム (108 mg) をジメチルホ

ルムアミド(4ml)中で分散させ、氷冷下で、1, 2, 4-トリアゾール(207mg)を加えて室温で10分間攪拌した。次いで、2-〔(1R, 2S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル〕-4-〔4-〔5-オキソ-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(560mg)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)を加えて60℃で11時間加熱した。冷却後、反応液に冷水(40ml)、酢酸エチル(40ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=19/1→酢酸エチル)に付し、次いで逆相クロマトグラフィー(溶出液: メタノール/水=4/1)に付して精製すると、2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-〔5-オキソ-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物1; 0.21g)が無色粉末として得られた。

$[\alpha]_D^{20}$  -16.9° (c=1.0% in MeOH)

元素分析値 :  $C_{31}H_{25}F_6N_9O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C, 52.40; H, 3.69; N, 17.74

実測値(%) : C, 52.59; H, 3.67; N, 17.69

#### 【0174】実施例2

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(1.2g)、4-〔4-〔2-オキソ-3-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-1H, 3H-イミダゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(2.2g)および炭酸カリウム(粉末状: 3.5g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に加え、かき混ぜながら90℃で42時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチル(150ml)、テトラヒドロフラン(50ml)で希釈し、氷水(150ml)に加えて酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、0.5N-水酸化ナトリウム水(100ml)、1N-塩酸(100ml)、続いて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/アセトン=10/1)に付して精製した後、テトラヒドロフラン-ジイソプロピルエーテルから結晶化させると、2-

〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-〔2-オキソ-3-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-1H, 3H-イミダゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物2; 0.26g)が無色粉末として得られた。

【0175】融点: 181~183℃

元素分析値 :  $C_{32}H_{26}F_6N_8O_4$ として

計算値(%) : C, 54.86; H, 3.74; N, 15.99

実測値(%) : C, 54.58; H, 3.75; N, 15.71

$[\alpha]_D^{20}$  -18.9° (c=1.0% in MeOH)

#### 【0176】実施例3

実施例2と同様にして、2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-〔2-オキソ-3-〔4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル〕-1H, 3H-イミダゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物3)が得られた。

【0177】無色粉末品

融点: 214~215℃

元素分析値 :  $C_{31}H_{24}F_6N_8O_4$ として

計算値(%) : C, 54.23; H, 3.52; N, 16.32

実測値(%) : C, 54.05; H, 3.37; N, 16.32

$[\alpha]_D^{20}$  -19.0° (c=1.0% in MeOH)

#### 【0178】実施例4

60%油性水素化ナトリウム(0.24g)とジメチルスルホキシド(60ml)の混合物を80℃で30分間かき混ぜた。この混合物に、4-〔4-〔5-オキソ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(1.94g)を加えて5分間かき混ぜた後、(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(1.0g)を加え、アルゴン雰囲気中、80℃で24時間かき混ぜた。反応液を冷却後、酢酸エチル(300ml)で希釈し、水(50ml×2)と食塩水(50ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=1/2→酢酸エチル)に付して精製すると、2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-〔5-オキソ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物4)が得られた。



ル) - 3 - (2H, 4H) - 1, 2, 4-トリアゾロン  
(化合物4; 0.46g) が淡黄色粉末として得られた。

【0179】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, d, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=8.4Hz), 4.37 (1H, d, J=14Hz), 5.03 (1H, d, J=14Hz), 5.10 (1H, q, J=7Hz), 5.44 (1H, s), 6.75-6.88 (2H, m), 7.48-7.65 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.16 (2H, d, J=9Hz)

【0180】実施例5

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン (1.0g) と 4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (0.91g) を実施例4と同様に反応させ、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (化合物5; 0.54g) を得た。

【0181】無色粉末状品

融点: 182~184℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, d, J=7Hz), 4.40 (1H, d, J=14.4Hz), 5.03 (1H, d, J=14.4Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.41 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.88 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.65 (1H, s)

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 55.11; H, 3.99; N, 26.29

実測値(%): C, 55.05; H, 4.01; N, 26.14

IR (KBr): 1714, 1618, 1556, 1527, 1394cm<sup>-1</sup>

【0182】実施例6

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン (1.0g) と 4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (1.09g) を実施例4と同様に反応させ、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (化合物6; 0.27g) を得た。

【0183】無色粉末状品

融点: 219~220℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, d, J=7Hz), 4.40 (1H,

d, J=14.2Hz), 5.03 (1H, d, J=14.2Hz), 5.10 (1H, q, J=7Hz), 5.38 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s)

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 55.11; H, 3.99; N, 26.29

実測値(%): C, 54.91; H, 3.97; N, 26.26

IR (KBr): 1700, 1675, 1618, 1556, 1527, 1502cm<sup>-1</sup>

【0184】実施例7

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン (1.0g) と 4-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (1.09g) を実施例4と同様に反応させ、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (化合物7; 0.65g) を得た。

【0185】淡黄色板状品

融点: 213~215℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, d, J=7Hz), 4.38 (1H, d, J=14.2Hz), 5.04 (1H, d, J=14.2Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.42 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.50-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (2H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=9Hz)

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 55.11; H, 3.99; N, 26.29

実測値(%): C, 54.97; H, 3.96; N, 26.29

IR (KBr): 1697, 1623, 1602, 1564, 1519, 1510cm<sup>-1</sup>

【0186】実施例8

実施例4と同様にして、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-[5-オキソ-4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン (化合物8) を得た。

【0187】淡黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, d, J=7Hz), 4.34 (2H, t, J=14Hz), 4.37 (1H, d, J=14Hz), 5.04 (1H, d, J=14Hz), 5.10 (1H, q, J=7Hz), 5.46 (1H, s), 5.98 (1H, tt, J=53Hz, J=2.4Hz), 6.75-6.90 (2H, m), 7.50-7.65

(1H, m), 7.67 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.16 (2H, d, J=9Hz)

#### 【0188】実施例9

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(2.5g)、1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(2.72g)および炭酸セシウム(粉末状:9.7g)をN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)に加え、かき混ぜながら80℃で9.5時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチル(400ml)で希釈し、氷水(150ml)に加えて酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、0.5N-水酸化ナトリウム水(100ml)、1N-塩酸(100ml×2)、続いて飽和食塩水(50ml)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/アセトン=2/1)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物9; 1.03g)が淡黄色粉末として得られた。

【0189】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14.2Hz), 5.01 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14.2Hz), 5.50 (1H, br), 6.72 (1H, d, J=3.2Hz), 6.73-6.90 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 7.40-7.55 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=9.4Hz), 7.86 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=9.4Hz), 8.13 (1H, s), 8.59 (1H, s)

IR (KBr): 3400, 3118, 1683, 1616, 1527, 1500 cm<sup>-1</sup>

#### 【0190】実施例10

実施例9で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.50g)を酢酸(25ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(200mg)を加えて水素雰囲気下、室温で3時間、さらに50℃で3時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/アセトン=5/1→2/1)に付して精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行うと、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-

-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾロン(化合物10; 0.37g)が無色粉末品として得られた。

【0191】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7.2Hz), 3.68-4.18 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.58-4.80 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.38 (1H, br), 6.70-6.86 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.66 (2H, dt, J=9.4Hz, J=2.4Hz), 7.75 (2H, dt, J=9.4Hz, J=2.4Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.53 (1H, s)

元素分析値 : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C, 57.50; H, 4.62; N, 23.32

実測値(%) : C, 57.46; H, 4.47; N, 23.19

IR (KBr): 3390, 3106, 1677, 1614, 1523, 1484 cm<sup>-1</sup>

#### 【0192】実施例11

1-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(2.72g)と1-メチル-2-ピロリドン(100ml)の混合物に、水素化ナトリウム(70%油性, 0.40g)を加えて室温で1時間かき混ぜた後、(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(2.51g)を加え、アルゴン雰囲気中100℃で8時間加熱攪拌した。冷後、反応液に酢酸エチル(400ml)を加え、水(100ml)、1N-塩酸(100ml×2)、食塩水(50ml)で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル-酢酸エチル/アセトン=5/1)に付して精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行うと、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物11; 1.82g)が淡黄色粉末品として得られた。

【0193】融点: 178~181℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14.4Hz), 5.01 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14.4Hz), 5.38 (1H, br), 6.70-6.88 (4H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.80-7.93 (6H, m), 8.03 (1H, s)

元素分析値 : C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C, 57.74; H, 4.21; N, 23.42

実測値(%) : C, 57.46; H, 4.25; N, 23.30

IR (KBr): 1691, 1656, 1619, 1527, 1502, 1430

cm<sup>-1</sup>

## 【0194】実施例12

実施例11で得られた1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.80g)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと、1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-2-イミダゾリジノン(化合物12; 0.69g)が得られた。

## 【0195】無色粉末状晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.70-4.14 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14.2Hz), 4.60-4.78 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=14.2Hz), 5.38 (1H, br), 6.70-6.86 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.68-7.82 (4H, m), 7.7 (1H, s), 7.86 (2H, s), 7.97 (1H, s)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 57.50; H, 4.62; N, 23.32

実測値(%): C, 57.38; H, 4.59; N, 23.41

IR (KBr): 1697, 1664, 1618, 1527, 1502, 1427 cm<sup>-1</sup>

## 【0196】実施例13

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(2.51g)と、1-〔4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(2.72g)を実施例11と同様にして反応させると、1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物13; 1.41g)が得られた。

## 【0197】淡黄色針状晶

融点: 182~185℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14.4Hz), 4.99 (1H, q, J=7Hz), 5.01 (1H, d, J=14.4Hz), 5.13 (1H, br), 6.70-6.88 (4H, m), 7.40-7.56 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=9.2Hz), 7.84 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.18 (2H, d, J=9.2Hz)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 57.74; H, 4.21; N, 23.42

実測値(%): C, 57.67; H, 4.20; N, 23.59

IR (KBr): 3328, 1664, 1614, 1519, 1430, 1384 cm<sup>-1</sup>

## 【0198】実施例14

実施例13で得られた1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.80g)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと、1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル〕-2-イミダゾリジノン(化合物14; 0.70g)が得られた。

## 【0199】無色粉末状晶

融点: 196~197℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7.4Hz), 3.68-4.12 (4H, m), 4.53 (1H, d, J=14Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=14Hz), 5.42 (1H, br), 6.70-6.85 (2H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.71 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=9Hz)

IR (KBr): 3426, 1687, 1658, 1616, 1517, 1484 cm<sup>-1</sup>

## 【0200】実施例15

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-〔4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物15)が得られた。

【0201】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14.4Hz), 4.98 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14.4Hz), 5.56 (1H, br), 6.47-6.54 (1H, m), 6.68-6.88 (4H, m), 7.40-7.56 (1H, m), 7.70-7.85 (6H, m), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=2.4Hz)

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 60.37; H, 4.43; N, 20.53

実測値(%): C, 60.29; H, 4.42; N, 20.50

## 【0202】実施例16

実施例15で得られた1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-3-〔4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル〕-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物15)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと、1-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオ

ロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物16)が得られた。

【0203】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.65-4.10 (4H, m), 4.53 (1H, d, J=14.2Hz), 4.55-4.75 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=14.2Hz), 5.45 (1H, br), 6.46-6.48 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.60-7.75 (5H, m), 7.76 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.6Hz)

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 60.12; H, 4.83; N, 20.45

実測値(%): C, 60.02; H, 4.95; N, 20.34

#### 【0204】実施例17

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物17)が得られた。

【0205】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (3H, d, J=7Hz), 4.19 (1H, d, J=14.4Hz), 4.97 (1H, q, J=7Hz), 5.10 (1H, d, J=14.4Hz), 5.37 (2H, s), 5.55 (1H, br), 6.65 (1H, d, J=3.2Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.55 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s)

#### 【0206】実施例18

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例11と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物18)が得られた。

【0207】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (3H, d, J=7.2Hz), 4.36 (1H, d, J=14.2Hz), 5.02 (1H, d, J=14.2Hz), 5.09 (1H, q, J=7.2Hz), 5.42 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.67 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, s),

7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.15 (1H, s)

#### 【0208】実施例19

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例11と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1-ピラゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物19)が得られた。

【0209】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, d, J=7Hz), 4.38 (1H, d, J=14.4Hz), 5.05 (1H, d, J=14.4Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.45 (1H, s), 6.52-6.54 (1H, m), 6.76-6.90 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.65-7.93 (7H, m), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=2.6Hz)

#### 【0210】実施例20

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物20)が得られた。

【0211】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (3H, d, J=7Hz), 4.17 (1H, d, J=14.4Hz), 4.95 (1H, q, J=7Hz), 5.09 (1H, d, J=14.4Hz), 5.55 (1H, br), 5.63 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=3.2Hz), 6.70-6.86 (3H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, s), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s)

#### 【0212】実施例21

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例11と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物21)が得られた。

【0213】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, d, J=7Hz), 4.34 (1H, d, J=14.4Hz), 5.02 (1H, d, J=14.4Hz), 5.08 (1H, q, J=7Hz), 5.44 (1H, s), 5.66 (2H, s), 6.73-6.87 (2H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.62 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.6Hz), 7.66 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.94 (1H, s)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 55.98; H, 4.29; N, 25.55

実測値(%): C, 55.87; H, 4.18; N, 25.42

#### 【0214】実施例22

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例11と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物22)が得られた。

【0215】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, d, J=7Hz), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.03 (1H, d, J=14Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.42 (1H, s), 6.73-6.88 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.51-7.65 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=9Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.95 (1H, s)

#### 【0216】実施例23

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物23)が得られた。

【0217】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 5.00 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.56 (1H, br), 6.70 (1H, d, J=3Hz), 6.76-6.86 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.42-7.54 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8Hz), 7.86 (1H, s)

#### 【0218】実施例24

実施例23で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン

(化合物23)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-イミダゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物24)が得られた。

【0219】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.70-4.08 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.55-4.76 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=14Hz), 5.40 (1H, br), 6.73-6.84 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.36-7.50 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9Hz), 7.69 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, s)

#### 【0220】実施例25

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例11と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物25)が得られた。

【0221】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, d, J=7Hz), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.04 (1H, d, J=14Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.37 (1H, s), 6.77-6.88 (2H, m), 7.52-7.64 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.34 (2H, d, J=9Hz), 8.71 (1H, s)

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 52.50; H, 3.78; N, 29.15

実測値(%): C, 52.36; H, 3.85; N, 29.02

#### 【0222】実施例26

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物26)が得られた。

【0223】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 5.02 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.49 (1H, br), 6.75 (1H, d, J=3Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=3Hz), 7.42-7.54 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.93 (2H, d,

J=9Hz), 8.25 (2H, d, J=9Hz), 8.68 (1H, s)

#### 【0224】実施例27

実施例26で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物26)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物27)が得られた。

【0225】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.69-3.81 (1H, m), 3.94-4.10 (3H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=14Hz), 5.25-5.50 (1H, br), 6.72-6.84 (2H, m), 7.36-7.49 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=9Hz), 8.64 (1H, s)

#### 【0226】実施例28

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物28)が得られた。

【0227】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 4.19 (1H, d, J=14Hz), 4.97 (1H, q, J=7Hz), 5.09 (1H, d, J=14Hz), 5.55 (1H, br), 5.59 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75-6.90 (3H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.66-7.75 (4H, m), 7.84 (1H, s)

#### 【0228】実施例29

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例2と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物29)が得られた。

【0229】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d, J=7Hz), 4.36 (1H, d, J=14Hz), 5.00 (1H, d, J=14Hz), 5.08 (1H, q, J=7Hz), 5.41 (1H, s), 5.63 (2H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.40-7.64 (6H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.94 (1H, s)

#### 【0230】実施例30

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物30)が得られた。

【0231】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 2.78 (3H, s), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 4.98 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.60 (1H, br), 6.70-6.85 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.40-7.55 (1H, m), 7.69-8.00 (6H, m)

#### 【0232】実施例31

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと4-[4-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンを実施例2と同様にして反応させると、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物31)が得られた。

【0233】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d, J=7Hz), 2.79 (3H, s), 4.37 (1H, d, J=14Hz), 5.04 (1H, d, J=14Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.47 (1H, s), 6.77-6.90 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.05 (4H, m)

#### 【0234】実施例32

(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン

(化合物32)が得られた。

【0235】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.23 (1H, d, J=14.2Hz), 5.08 (1H, q, J=7Hz), 5.17 (1H, d, J=14.2Hz), 5.36 (1H, br), 6.73 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 6.99-7.09 (2H, m), 7.19-7.52 (2H, m), 7.51-7.92 (6H, m), 7.80 (1H, s), 8.03 (1H, s)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 59.99; H, 4.60; N, 24.23

実測値(%): C, 59.62; H, 4.61; N, 24.13

#### 【0236】実施例33

(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-(4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-3-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物33)が得られた。

【0237】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.23 (1H, d, J=14Hz), 5.07 (1H, q, J=7Hz), 5.18 (1H, d, J=14Hz), 5.37 (1H, br), 6.70 (1H, d, J=3.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.19-7.51 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=9.2Hz), 7.83 (2H, s), 7.85 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=9.2Hz)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 59.99; H, 4.60; N, 24.33

実測値(%): C, 59.80; H, 4.58; N, 23.87

#### 【0238】実施例34

実施例32で得られた1-(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物32)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと、1-(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物34)が得られた。

【0239】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.72-4.14 (4H, m), 4.54 (1H, d, J=14.2Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.17 (1H, d, J=14.2Hz), 5.30 (1H, br), 6.96-7.08 (2H, m), 7.18-7.50 (2H, m), 7.68-7.78 (4H, m), 7.75 (1H, s), 7.84 (2H, s), 7.98 (1H, s)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 59.73; H, 5.01; N, 24.23

実測値(%): C, 59.32; H, 4.99; N, 24.00

#### 【0240】実施例35

実施例33で得られた1-(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-3-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物33)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-3-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物35)が得られた。

融点: 178-179℃

【0241】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.71-4.07 (4H, m), 4.54 (1H, d, J=14Hz), 4.74-4.77 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=14Hz), 5.38 (1H, br), 6.96-7.06 (2H, m), 7.16-7.51 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=9Hz)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 59.73; H, 5.01; N, 24.23

実測値(%): C, 59.49; H, 5.23; N, 24.01

#### 【0242】実施例36

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(0.50g)、4-[4-(2-メチル-4-オキサゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(0.56g)および炭酸カリウム(粉末状: 1.38g)を1-メチル-2-ピロリドン(5ml)とN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)の混液に加え、かき混ぜながら90℃で20時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチル(40ml)で希釈し、氷水(40ml)に加えて酢酸エチル層を分離した。酢酸エチル層を0.5N-水酸化ナトリウム水(40ml)、1N-塩酸(40ml)、続いて飽和食塩水(40ml)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル: メタノール=9:1)に付して精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させると、2-(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル-4-[4-(2-メチル-4-オキサゾリル)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン(化合物36, 0.33g)が得られた

【0243】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, d, J=7Hz),

2.54 (3H, s), 4.36 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.04 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.10 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.47 (1H, s), 6.77-6.88 (2H, m), 7.51-7.69 (4H, m), 7.85 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s)

#### 【0244】実施例37

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランと1-[4-(2-メチル-4-オキサゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロンを実施例11と同様にして反応させると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2-メチル-4-オキサゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物37)が得られた。

【0245】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 4.21 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.97 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.12 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.60 (1H, br), 6.69-6.86 (4H, m), 7.42-7.55 (1H, m), 7.69 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, s)

#### 【0246】実施例38

(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(2.24g)、1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(2.17g)および炭酸セシウム(粉末状: 7.76g)をジメチルスルホキシド(100ml)に加え、かき混ぜながら100°Cで17時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチル(200ml)で希釈し、氷水(200ml)に加えて酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、0.5N-水酸化ナトリウム水(100ml)、1N-塩酸(100ml $\times$ 2)、続いて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: アセトン=4:1)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物38、0.45g)が得られた。

【0247】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.37 (1H, br), 6.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.99-7.10 (2H, m), 7.20-7.52 (2H, m), 7.70-7.89 (6H, m), 8.13 (1H, s), 8.58

(1H, s)

#### 【0248】実施例39

実施例38で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物38)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物39)が得られた。

【0249】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.72-4.10 (4H, m), 4.53 (1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 4.76-4.79 (1H, m), 5.17 (1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, br), 6.97-7.09 (2H, m), 7.17-7.46 (2H, m), 7.63-7.77 (5H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.52 (1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_8\text{O}_2$ として

計算値(%): C, 59.73; H, 5.01; N, 24.23

実測値(%): C, 59.33; H, 5.03; N, 23.98

#### 【0250】実施例40

(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(2.34g)、1-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(2.28g)および炭酸セシウム(粉末状: 6.52g)を1-メチル-2-ピロリドン(100ml)に加え、かき混ぜながら80°Cで18時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチル(200ml)で希釈し、氷水(200ml)に加えて酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、1N-塩酸(100ml $\times$ 2)、続いて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン: アセトン=1:1)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物40、0.494g)が無色粉末晶として得られた。

【0251】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.10 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, br), 6.75 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.99-7.09 (2H, m), 7.20-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s)



元素分析値:  $C_{22}H_{20}FN_9O_2$ として  
 計算値: C, 57.26; H, 4.37; N, 27.32  
 実測値: C, 57.19; H, 4.29; N, 27.07

#### 【0252】実施例41

実施例40で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物40)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2H-2-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物41)が無色粉末品として得られた。

【0253】 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 3.94-4.13 (3H, m), 4.53 (1H, d, J=14Hz), 4.63-4.81 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=14Hz), 5.15-5.30 (1H, br), 6.97-7.07 (2H, m), 7.17-7.45 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=9Hz), 8.65 (1H, s)

元素分析値:  $C_{22}H_{22}FN_9O_2$ として  
 計算値: C, 57.01; H, 4.78; N, 27.20  
 実測値: C, 56.96; H, 4.86; N, 26.84

#### 【0254】実施例42

72%油性水素化ナトリウム(17mg)をジメチルホルムアミド(3ml)中で分散させ、氷冷下で、1, 2, 4-トリアゾール(42mg)を加えて室温で40分間攪拌した。次いで、1-[(1R, 2S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.205g)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)を加えて50℃で6時間加熱した。冷却後、反応液に冷水(30ml)、酢酸エチル(30ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物42, 0.15g)が無色粉末品として得られた。

【0255】 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 5.03 (1H, q, J=7Hz), 5.13 (1H, d, J=14Hz), 5.45 (1H, br), 6.74-6.88 (4H, m), 7.42-7.55 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=9Hz), 9.06 (1H, s)

上記反応における水素化ナトリウムの代りに炭酸カリウムを用いて、同様条件下で反応を行った場合においても同一の生成物(化合物42)が得られた。

#### 【0256】実施例43

実施例42で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物42)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物43)が無色粉末品として得られた。

【0257】 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.69-4.14 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.65-4.80 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.35 (1H, br), 6.74-6.84 (2H, m), 7.36-7.49 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.87 (1H, s), 8.98 (1H, s)

#### 【0258】実施例44

72%油性水素化ナトリウム(120mg)をジメチルホルムアミド(10ml)中で分散させ、氷冷下で、1, 2, 4-トリアゾール(290mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次いで、1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(0.82g)のジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加えて50℃で5時間加熱した。冷却後、反応液に冷水(30ml)、酢酸エチル(40ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物44, 0.30g)が無色粉末品として得られた。

【0259】 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 5.10 (1H, q, J=7Hz), 5.18 (1H, d, J=14Hz), 5.31 (1H, br), 6.75 (1H, d, J=3Hz), 6.90 (1H, d, J=3Hz), 6.99-7.32 (3H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.80-7.85 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=9Hz), 9.07 (1H, s)

#### 【0260】実施例45

実施例44で得られた1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物44)を実施例10と同様にして接触還元反応に付すと1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(化合物45)が得られた。

【0261】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.70-4.19 (4H, m), 4.53 (1H, d, J=14Hz), 4.72-4.88 (1H, m), 5.10-5.26 (2H, m), 6.97-7.45 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 8.97 (1H, s)

【0262】実施例46

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-1-メチルプロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(200mg)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、1H-1, 2, 4-トリアゾール(83mg)と炭酸カリウム(168mg)を加えて50℃で20時間加熱した。

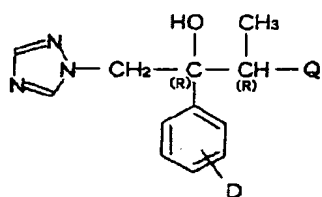
反応液を酢酸エチル(30ml)で希釈後、水(15ml)、1N-塩酸(15ml×2)および食塩水(15ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶出液、酢酸エチル〕に付して精製した。目的画分を濃縮し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶すると、1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2(1H, 3H)-イミダゾロン(化合物44: 65mg)が無色粉末として得られた。

【0263】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 5.18 (1H, d, J=14Hz), 5.32 (1H, br), 6.75 (1H, d, J=3Hz), 6.90 (1H, d, J=3Hz), 7.00-7.27 (3H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.80-7.84 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=9Hz), 9.06 (1H, s)

【0264】本発明の化合物(I)に属する好ましい一群の化合物を表10~14に例示するが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

【0265】

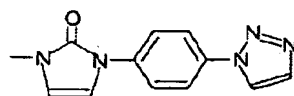
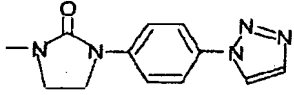
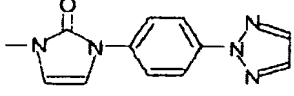
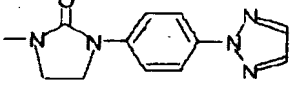
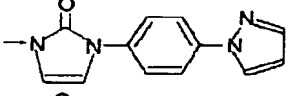
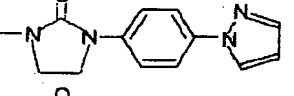
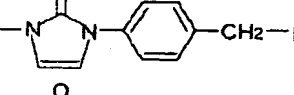
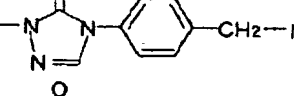
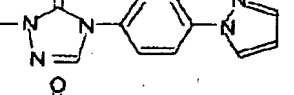
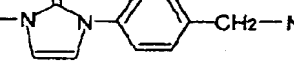
【表10】



| 化合物<br>番号 | D                  | Q |
|-----------|--------------------|---|
| <u>1</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>2</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>3</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>4</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>5</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>6</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>7</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>8</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>9</u>  | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>10</u> | 2,4-F <sub>2</sub> |   |

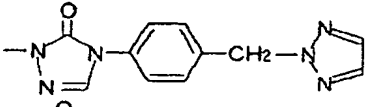
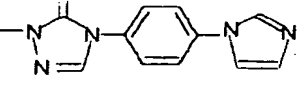
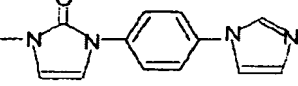
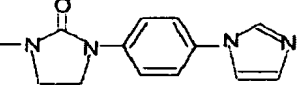
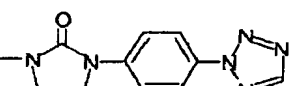
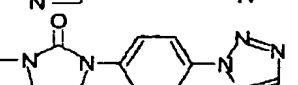
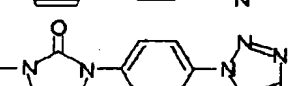
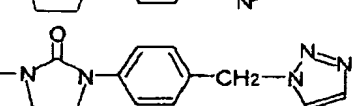
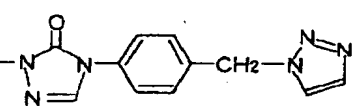
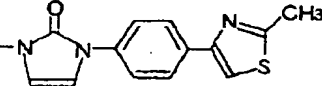
【0266】

【表11】

| 化合物<br>番号 | D                  | Q  |
|-----------|--------------------|--|
| 11        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 12        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 13        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 14        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 15        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 16        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 17        | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| 18        | 2,4-F <sub>2</sub> |  |
| 19        | 2,4-F <sub>2</sub> |  |
| 20        | 2,4-F <sub>2</sub> |  |

【0267】

【表12】

| 化合物<br>番号 | D                  | Q  |
|-----------|--------------------|--|
| 21        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 22        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 23        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 24        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 25        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 26        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 27        | 2,4-F <sub>2</sub> |    |
| 28        | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| 29        | 2,4-F <sub>2</sub> |  |
| 30        | 2,4-F <sub>2</sub> |  |

【0268】

【表13】

| 化合物<br>番号 | D                  | Q |
|-----------|--------------------|---|
| <u>31</u> | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>32</u> | 2-F                |   |
| <u>33</u> | 2-F                |   |
| <u>34</u> | 2-F                |   |
| <u>35</u> | 2-F                |   |
| <u>36</u> | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>37</u> | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| <u>38</u> | 2-F                |   |
| <u>39</u> | 2-F                |   |

【0269】

【表14】

| 化合物番号 | D                  | Q |
|-------|--------------------|---|
| 40    | 2-F                |   |
| 41    | 2-F                |   |
| 42    | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| 43    | 2,4-F <sub>2</sub> |   |
| 44    | 2-F                |   |
| 45    | 2-F                |   |

## 【0270】製剤例1

上記実施例7によって得られた化合物7を用いて、下記に示す処方全成分を混和し、ゼラチンカプセルに充填し、カプセル1個当たり、50mgの化合物7を含有するカプセル剤を製造した。

|              |       |
|--------------|-------|
| 実施例7の化合物7    | 50mg  |
| 乳糖           | 100mg |
| コーンスターチ      | 40mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 10mg  |
| 合計           | 200mg |

## 【0271】製剤例2

上記実施例10によって得られた化合物10とステアリン酸マグネシウムを可溶性デンプンの水溶液で顆粒化し、乾燥後、乳糖およびコーンスターチと混合した。混合物を圧縮成型し、下記に示す処方の錠剤を製造した。

## 【0272】

|             |      |
|-------------|------|
| 実施例10の化合物10 | 50mg |
|-------------|------|

|              |       |
|--------------|-------|
| 乳糖           | 65mg  |
| コーンスターチ      | 30mg  |
| 可溶性デンプン      | 35mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 20mg  |
| 合計           | 200mg |

## 【0273】実験例1

方法：5週令のCrlj: CDF<sub>1</sub>マウスに最小致死量のカンディダ アルビカンスTAを静脈内に接種した。試験化合物を30%HPCD（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）溶液として感染直後に1回経口投与した。薬効は、感染7日後のマウスの生存率からリード・アンド・ムンチ（Reed and Muench）法により算出されるED<sub>50</sub>値によって示した。

結果：本発明化合物の実験的マウス感染症における感染防御効果を表15および表16に示す。

## 【0274】

【表15】

| 化合物<br>番号 | ED <sub>50</sub> (mg/kg) PO |
|-----------|-----------------------------|
| <u>5</u>  | 0.22                        |
| <u>6</u>  | 0.35                        |
| <u>7</u>  | 0.096                       |
| <u>9</u>  | 0.16                        |
| <u>10</u> | 0.32                        |
| <u>11</u> | 0.45                        |
| <u>12</u> | 0.71                        |
| <u>13</u> | 0.18                        |
| <u>14</u> | 0.32                        |
| <u>19</u> | 0.39                        |
| <u>25</u> | 0.088                       |
| <u>26</u> | 0.16                        |
| <u>27</u> | 0.18                        |
| <u>34</u> | 0.80                        |
| <u>35</u> | 0.71                        |

PO: 経口投与

【0275】

【表16】



| 化合物<br>番号 | ED <sub>50</sub> (mg/kg) PO |
|-----------|-----------------------------|
| 38        | 0.5                         |
| 39        | 0.5                         |
| 40        | 0.35                        |
| 41        | 0.80                        |
| 42        | 0.22                        |
| 43        | 0.89                        |
| 44        | 0.39                        |
| 45        | 0.45                        |

PO:経口投与

## 【0276】

【発明の効果】本発明の化合物またはその塩は、低毒性で優れた抗真菌活性を有する。従って、本発明の化合物またはその塩は、抗真菌剤として、哺乳動物の真菌感染

症の予防および治療に用いることができる。また、本発明の化合物またはその塩は、農業用抗真菌剤としても用いることができる。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/42            |       |        | A 6 1 K 31/42  |        |
| 31/425                   |       |        | 31/425         |        |
| C 0 7 D 403/10           | 2 3 1 |        | C 0 7 D 403/10 | 2 3 1  |
|                          | 2 3 3 |        |                | 2 3 3  |
| 403/14                   | 2 3 1 |        | 403/14         | 2 3 1  |
|                          | 2 3 3 |        |                | 2 3 3  |
| 413/10                   | 2 4 9 |        | 413/10         | 2 4 9  |
| 413/14                   | 2 3 3 |        | 413/14         | 2 3 3  |
| 417/10                   | 2 4 9 |        | 417/10         | 2 4 9  |
| 417/14                   | 2 3 3 |        | 417/14         | 2 3 3  |

